

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto  
acuoso de *Solanum americanum* Mill (Hierba mora) en  
inducción de úlcera gástrica en ratas**

**TESIS**

para optar al grado académico de Magíster en Farmacología con Mención  
en Farmacología Experimental

**AUTORA**

Rocío Jovanna Varas Ponce

**Lima-Perú**

**2009**

*A mis padres:*

***Alejandro y Laura***

*Por los valores inculcados y por  
haber guiado mi formación a lo largo  
de la vida.*

*A mis hermanos:*

***Lupo y Carina***

*Por sus consejos y apoyo  
incondicional.*

## ***Agradecimiento***

Mi sincero agradecimiento a:

- *Doctor Jorge Luis Arroyo Acevedo, por su invaluable apoyo en la dirección de la ejecución de la Investigación como asesor de tesis.*
- *Doctor José Raéz Gonzáles y Doctor Pablo Enrique Bonilla Rivera por su valioso apoyo en la ejecución de la investigación.*

# Sumario

*Resumen*

*Abstract*

	<i>Pág</i>
<i>I      Introducción</i>	<i>1</i>
<i>II     Marco Teórico</i>	<i>4</i>
<i>II.1    Antecedentes</i>	<i>4</i>
<i>II.2    Estudio Botánico</i>	<i>5</i>
<i>II.3    Estudio Farmacológico</i>	<i>6</i>
<i>III    Material y Métodos</i>	<i>11</i>
<i>IV    Resultados</i>	<i>22</i>
<i>V     Discusión</i>	<i>41</i>
<i>VI    Conclusiones</i>	<i>47</i>
<i>VII   Referencias Bibliográficas</i>	<i>48</i>
<i>VIII  Anexos</i>	<i>52</i>

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto citoprotector y antisecretor del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) en ratas con úlcera gástrica inducida y observar la presencia de reacciones adversas. **Métodos:** Se emplearon 72 ratas fueron divididas en grupos de 6. Para evaluar el efecto citoprotector, la úlcera fue inducida administrando indometacina 30mg/kg; para evaluar el efecto antisecretor se realizó la ligadura de píloro y para evaluar las reacciones adversas se administró el extracto durante dos meses; las dosis administradas de extracto fueron de 200mg/kg y 400mg/kg, las cuales fueron comparadas con el omeprazol a dosis de 10mg/kg. **Resultados:** El tratamiento con extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg de peso, demostró efecto citoprotector, disminuyendo en 67% los indicadores de congestión, edema y hemorragia, inducidas con indometacina, sin embargo el omeprazol disminuyó en 67% los indicadores de congestión y hemorragia y en 100%, el indicador de edema. En ligadura de píloro, el extracto acuoso de *S. americanum* M. a dosis de 400mg/kg de peso, demostró efecto antisecretor disminuyendo el volumen de la secreción gástrica en un 66% y aumentando el pH en un 163%; comparado con omeprazol que disminuyó la secreción gástrica en un 83.6% e incrementó el pH en un 201.5%. En la determinación de efectos adversos, *S. americanum* M. demostró ser seguro a dosis de 400mg/kg de peso. **Conclusión:** En las condiciones experimentales, el extracto acuoso de *S. americanum* M. ha demostrado tener efecto antisecretor y citoprotector en ratas con inducción de úlcera gástrica, y con mínimos efectos adversos.

**Palabras clave:** Hierba mora; *Solanum americanum*; citoprotección, úlcera gástrica, secreción gástrica.

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to determine the cytoprotective and antisecretory effect of extract aqueous of *Solanum americanum* Mill (hierba mora) in rats with gastric ulcer induced and to observe the presence of adverse reactions. **Methods:** We used 72 rats were divided en groups of 6. For the cytoprotective effect, the ulcer was induced by administration of indomethacin 30mg/kg b.w.; the antisecretory effect by pylorus ligation and to evaluate the adverse reactions the extract was administered for two months, the doses of extract were 200mg / kg and 400mg/kg, which were compared with omeprazole at a dose of 10mg/kg. **Results:** Treatment with extract of *S. americanum* Mill at a dose of 400mg/kg b.w., showed cytoprotective effect, decreasing in 67% the indicators of congestion, edema and hemorrhage induced with indomethacin, however omeprazole decreased 67% the indicators of congestion and hemorrhage, and 100% the indicator of edema. In pylorus-ligated, the extract aqueous of *S. americanum* Mill a dose of 400mg/kg b.w., showed antisecretory effect, decreasing the volume of gastric secretion in 66% and increasing pH in 163%, and the omeprazole reduced the gastric acid secretion in 83.6% and increased the pH in 201.5%. In the determination of adverse effects, *S. americanum* Mill proved to be safe at doses of 400mg/kg b.w. **Conclusion:** In the experimentals conditions, the extract aqueous of *S. americanum* Mill possesses antisecretory and cytoprotective effect in rats with induced gastric ulcer, and with minimal side effects.

**Key words:** Hierba mora; *Solanum americanum*; Cytoprotection; Gastric Ulcer; Gastric secretion.

## I. INTRODUCCIÓN

La úlcera gástrica es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes, y aunque según su etiología es importante porque el 70% de ellas se debe a *H. pylori*, se sabe perfectamente que es una enfermedad multifactorial y poligenética, y se considera que la hipersecreción ácida es un factor clave en su patogenia. (Valdés et al., 2003) <sup>1</sup>

La fisiopatología se refiere a un desequilibrio entre los factores agresivos como son el ácido gástrico, pepsina, *Helicobacter pylori*, sales biliares y los defensivos como son mucus, ión bicarbonato, barrera epitelial y prostaglandina E de la mucosa gastroduodenal. (Cotran, 2002; Hoogerwerf et al., 2001) <sup>2,3</sup>

Entre los fármacos empleados en el tratamiento farmacológico para la úlcera péptica están los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, los cuales son usados en los desórdenes relacionados con la secreción gástrica, incluyendo reflujo gastroesofágico, enfermedades de úlcera péptica ocasionadas por el stress, *H. Pylori* y antiinflamatorios no esteroideos. (Wolfe et al., 2000; Martelli et al., 1998) <sup>4,5</sup>

*Solanum americanum*, llamado también, hierba mora (Fuentes, 1996) <sup>6</sup>, tomatillo del diablo, tomatillo, tabaco del diablo, tabaco cimarrón (*Solanum nigrum*) es una planta herbácea de la familia de las solanáceas, de origen sudamericano, y emparentada con la berenjena (*Solanum melongena*) y el tomate (*Solanum lycopersicum*), crece silvestre en casi todo el mundo. (Frohne et al., 1984) <sup>7</sup>

En medicina popular, las hojas o la infusión en frío de las mismas se emplean como sedante, antiinflamatorio, antipirético y purgante; la sobredosis, sin embargo, puede ser fatal. (Frohne et al., 1984) <sup>7</sup>

El presente estudio se justifica porque *S. americanum* ha demostrado moderada actividad antioxidante in vitro y además el extracto metanólico de la misma especie reveló tener efecto citoprotector (Iwalewa et al., 2005)<sup>8</sup>. El extracto liposoluble de *S. nigrum* es antinociceptivo, antiinflamatorio y antipirético (Zakaria et al., 2006)<sup>9</sup>. También se demostró efecto antiulcerogénico en el fruto de *Solanum nigrum* en ratas, concluyendo que inhibe la actividad de la bomba de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP asa y disminuye la secreción gástrica. (Jainu et al., 2006)<sup>10</sup>

Al presente no se han encontrado investigaciones en nuestro medio referente a la hierba mora, y sustentado este estudio como una alternativa en el tratamiento de úlcera gástrica, se consideró como problema de estudio: ¿El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) será citoprotector y antisecretor gástrico al ser administrado a ratas con inducción de úlcera gástrica y no presentará efectos adversos?; siendo la hipótesis de trabajo: El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) es un agente citoprotector y antisecretor gástrico, al ser administrado a ratas con inducción de úlcera gástrica y no presenta efectos adversos.

Por lo tanto los objetivos de la presente investigación fueron: 1) Identificar los grupos de metabolitos secundarios del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora), mediante el estudio fitoquímico preliminar; 2) Determinar el efecto citoprotector gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) administrado a ratas con úlcera gástrica inducida por indometacina; 3) Determinar el efecto antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) administrado a ratas con ligazón de píloro; 4) Comparar el efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) con omeprazol administrado a ratas con inducción de úlcera gástrica; y, 5) Determinar los posibles efectos adversos a nivel hematológico, bioquímico e histopatológico del extracto



acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) administrado a ratas por vía oral durante 60 días.

## II. MARCO TEÓRICO

### II.1 ANTECEDENTES

Un estudio in vitro de nueve tipos de vegetales comestibles provenientes del Sur Este de Nigeria fueron evaluados para demostrar su efecto antioxidante y citoprotector. Para evaluar la actividad antioxidante usaron el radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazil y para la actividad citoprotectora aplicaron el ensayo de hemaglutinación con eritrocitos de bovino. Concluyeron que de los nueve extractos, *S. americanum* tenía una moderada actividad antioxidante y todas las plantas eran pro-oxidantes. En relación al efecto citoprotector demostraron que los extractos de las plantas, tenían un título de hemaglutinación muy baja entre 0.32 y 5.56 excepto el extracto metanólico de *S. Americanum* que presentaba valores de 50. Estos resultados indicaron que existía correlación entre la actividad antioxidante y los valores de hemaglutinación (Iwalewa,2005)<sup>8</sup>

Estudios en roedores, demostraron que el extracto liposoluble de frutos de *S. nigrum*, tenía propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias y antipiréticas. El extracto fue preparado por maceración con cloroformo por 72 horas, luego sometido a evaporación a 40°C, secado y después fue disuelto a 1:50 en dimetilsulfóxido. La dosis del extracto administrado fue de 200mg/kg de peso. (Zakaria, 2006)<sup>9</sup>

Jainu M y Devi C, demostraron efectos antiulcerogénicos del fruto de *Solanum nigrum* en ratas, con úlcera gástrica inducida con indometacina (30mg/kg), estrés, ligadura de píloro y etanol. A dosis altas de 400mg/kg de *S. nigrum* inhiben las lesiones gástricas inducidas por estrés, ligadura de píloro, etanol e indometacina. El extracto de frutos maduros de *Solanum nigrum* demostró actividad antiulcerogénica al reducir la secreción gástrica, con una eficacia igual o mayor que el omeprazol. El estudio tuvo una duración de 7 días, con la conclusión de que el extracto

inhibe la actividad de la bomba de  $H^+/K^+$  ATP asa y disminuye la secreción gástrica. (Jainu, 2006) <sup>10</sup>

Al presente no se ha encontrado antecedentes nacionales relacionados al tema de investigación.

## II.2 ESTUDIO BOTÁNICO

### HIERBA MORA

Hierba mora, *Solanum americanum* Mill. Var. nodiflorum (Jacq.) Edmons 1971 (sinón.: *Solanum nigrum* L.), s.v. ají, ccaya-ccaya (Mexia), cajaya-ccjaya (Herrera), Kaya-Kaya (Holguín), ñuchcu, pilliyuyu, hierba mora. El cocimiento de las hojas se emplea en baños, en el tratamiento de la erisipela, el cocimiento o la cataplasma se usa como un poderoso analgésico para combatir reumatismos, neuralgias, etc., la maceración de las hojas en agua se utiliza en enemas en la fiebre tifoidea y tifus exantemático y el jugo de los frutos se aplica como antiinflamatorio. (Soukup,1970) <sup>11</sup>

Según el terreno y las condiciones de nutrición, puede llegar a ser sumamente tóxica, conteniendo elevadas concentraciones de solanina, un alcaloide que la planta emplea como defensa contra los predadores; sin embargo, cuenta con cierto uso en fitoterapia. (Frohne, et al. 1984)<sup>7</sup>.

En la ciudad de Ica-Perú, la hierba mora es el *Solanum nigrum* M., también conocido como tomatillo del diablo. Planta herbácea, cosmopolita, de tallo erguido y ramoso; con hojas pequeñas de bordes dentados, casi blanquecinas. Las flores son pequeñas se agrupan en corimbo, de color blancas en el centro se ven las anteras de color amarillo. El fruto es una baya carnosa casi esférica de color negro. (FITOICA, 2006) <sup>12</sup>

La planta contiene glicoalcaloides (solanina, solasodina, solanigrina, solamargina, 0.09%-0.65%), glicósidos esteroideos ( $\beta$ -solamargina, solasonina y  $\alpha$ ,  $\beta$ -solansodamina), saponinas esteroideos (dios-genina 0.4-1.2%), genina esferoidal (gitogenina), taninos (7-10%) y componentes fenólicos. Los frutos maduros contienen menos cantidad de alcaloides (solanina). (Saijo et al., 1982; Son et al., 2003)<sup>13,14</sup>

Estudios previos probaron que las antocianinas poseen efecto antioxidante y antiulceroso en modelos experimentales con animales. (Cristoni et al., 1987)<sup>15</sup>. Adicionalmente, también las saponinas, taninos y aceites volátiles de algunas plantas son conocidos por poseer actividad citoprotectora. (Aguwa et al., 1998)<sup>16</sup>

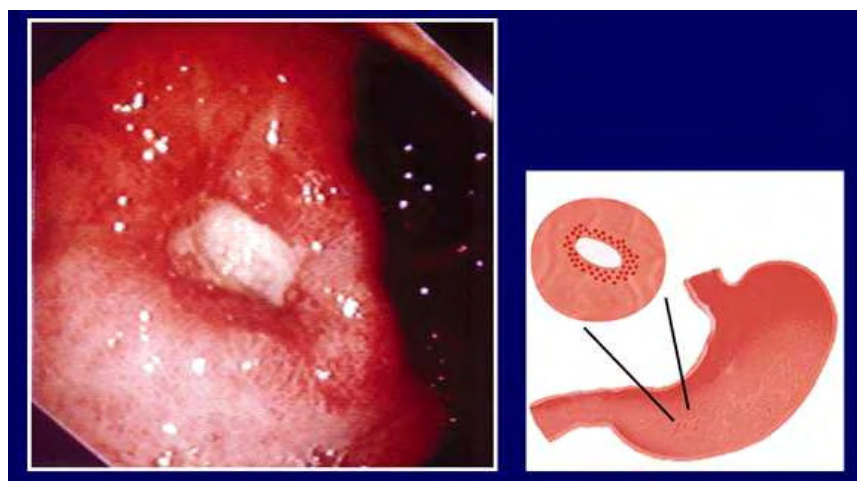
### **III.3 ESTUDIO FARMACOLÓGICO**

#### **ÚLCERA PÉPTICA**

La úlcera péptica es una enfermedad crónica recurrente, en la cual por acción del ácido y la pepsina, además de factores predisponentes, se produce lesión ulcerosa de la mucosa digestiva, es decir una solución de continuidad que atraviesa la capa muscular de la mucosa en cualquiera de los segmentos superiores del tubo digestivo. (Cotran, 2002; Hoogerwerf et al., 2001)<sup>2,3</sup> (Figura 1)

La fisiología gástrica consiste en la secreción ácida en forma de ácido clorhídrico; éste se forma cuando la bomba ATPasa -  $H^+/K^+$  (localizada en las membranas de las células parietales) expulsa hidrógeno a cambio de iones potasio, y se conjuga con la secreción de cloruro. El estímulo de las células parietales puede producirse a través de varios mecanismos: estimulación nerviosa (vagal), endocrina (principalmente gastrina) y local (histamina liberada por los mastocitos). La estimulación vagal y de gastrina actúan incrementando el calcio intracelular, mientras que la estimulación de histamina activa la formación de adenosin monofosfato cíclico (AMPC). (Cotran, 2002)<sup>2</sup>

La aparición de las lesiones ulcerosas en las mucosas proviene del desequilibrio entre los agentes irritativos locales y los mecanismos protectores. Entre los primeros destaca la propia secreción ácida gástrica, ácidos biliares, *Helicobacter pylori* y enzimas proteolíticas como la pepsina; entre los mecanismos protectores destaca la secreción de moco, de carácter glucoproteico, ión bicarbonato (segregado por células mucosas del antro y del duodeno), barrera epitelial y prostaglandina E de la mucosa gastroduodenal. Las concentraciones elevadas de ácido pueden producir por sí mismas, una lesión aguda en la mucosa del tubo digestivo alto. Niveles de ácido más fisiológicos no causan lesión directa, pero tienen un papel permisivo en el desarrollo de las erosiones (ulceraciones) provocadas por otras causas. (Flores, 1990) <sup>17</sup>



**Fig 1: Úlcera Gástrica (Cotran, 2002) <sup>2</sup>**

Tipos de Úlcera: (Valdés et al., 2003) <sup>1</sup>

1. Tipo I: Se caracterizan por estar localizadas en la curvatura menor. Puede deberse al tipo de circulación de la curvatura menor (más fácilmente expuesto a alteraciones) y a la gran tensión cinética ejercida por las contracciones peristálticas. Se caracterizan por:

hiposecreción, hipoacidez; algunos investigadores consideran que el encontrar un pH alto no significa siempre que la cantidad de ácido es producido en poca cantidad, y más bien es por alteraciones de la mucosa se produce retrodifusión del ión hidrógeno con aumento del pH.

2. Tipo II: asociadas con úlceras duodenales. Se caracterizan por tener pH bajo, por la hipersecreción de ácido. El factor irritativo es claro, que aprovecha cuando hay disminución de los factores defensivos. En estudios de vaciamiento gástrico se observó que era el único tipo que presentaba retraso en el vaciamiento gástrico, cosa que no ocurría en las de tipo I y III.
3. Tipo III: asociadas con úlceras prepilóricas. Se caracterizan por que hay pérdida de mecanismos defensivos (alteración de la barrera mucosa). Existe un reflujo de bilis al estómago (se comprueba por endoscopia), que tiene un gran poder detergente y que desintegra la barrera mucosa.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son: epigastralgia (dolor tipo ardor quemante en epigastrio); en úlcera gástrica, el dolor aumenta con la comida, se acompaña de náusea y se proyecta hacia el dorso; en contraste a la úlcera duodenal que suele ser nocturno, se alivia con la comida y antiácidos, el dolor es intermitente y su presencia y severidad no guarda relación con la actividad de la úlcera, ya que hay muchos casos asintomáticos. (Cotran, 2002) <sup>2</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento farmacológico de la úlcera gástrica se clasifica de acuerdo a su mecanismo de acción: Inhibidores de la secreción ácida, dentro de ellos se encuentran, antihistamínicos  $H_2$ , inhibidores de la bomba ATPasa-  $H^+/K^+$ , anticolinérgicos y antagonistas de la gastrina. Otros

tratamientos, lo constituyen los neutralizantes de la secreción ácida, antiácidos; protectores de la mucosa como son sales de bismuto coloidal, sucralfato y análogos de la prostaglandinas y finalmente los Erradicadores de *H. pylori*. (Flores, 1990; Brunton, 1996) <sup>17,18</sup>

Los inhibidores de la ATPasa- $H^+/K^+$  actúan selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la ATPasa- $H^+/K^+$  o bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligatorio en el proceso de secreción de  $H^+$ , y en contraste con los antagonistas  $H_2$ , la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida. Todos ellos tienen propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas muy similares, siendo el omeprazol el compuesto principal de esta familia. (Flores, 1990) <sup>17</sup>

Más del 90% de pacientes con úlcera duodenal y el 80-90% de pacientes con úlcera gástrica tienen infección con *H. pylori* en antro pilórico, siendo el más utilizado el esquema de erradicación triple: omeprazol, amoxicilina y claritromicina. (Cotran, 2002) <sup>2</sup>

El omeprazol forma parte del grupo de los inhibidores de la bomba de protones, inhibe la secreción ácida por interactuar en forma irreversible con la bomba de  $H^+/K^+$  ATPasa de la célula parietal. (Sachs et al., 1997; Fellenius et al., 1981) <sup>19,20</sup>

El omeprazol es una base débil ( $pK_a=4$ ) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanza la célula parietal. A valores de pH fisiológicos, la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. En un medio ácido, como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipófila y no puede retornar al interior de la célula parietal. El omeprazol es un profármaco, ya que él mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere la conversión

posterior de su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (derivado sulfonamido) por el medio ácido existente en el canalículo secretor de la célula parietal. (Flores, 1990)<sup>17</sup>

El omeprazol es convertido a ácido sulfénico, el cual reacciona con los residuos de Cys-813 de la subunidad  $\alpha$  catalítica de la bomba y origina el denominado complejo inhibitorio. (Wolfe et al., 2000 ; Adelstein et al., 1988 ; Mardh et al., 1988 ; Schubert et al., 1990)<sup>4,21,22,23</sup>

Los parámetros farmacocinéticos del omeprazol son: tiempo de vida media menor de 1 hora, biodisponibilidad 35-60%, volumen de distribución 0.3-0.4 L/kg y un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas 95% (especialmente albúmina y  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida). Estudios en animales sugieren que puede atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria. Se metaboliza rápidamente en el hígado, originándose dos metabolitos (sulfona e hidroxioimeprazol) sin efecto antiselector. Aproximadamente el 80% de la dosis se elimina por la orina y el 20% por bilis. Los parámetros farmacocinéticos no son modificados en condiciones graves de insuficiencia renal, problemas hepáticos o en ancianos. Dentro de las reacciones adversas se encuentran: Ceguera transitoria, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, hepatotoxicidad, pancreatitis, rash, prurito.

Interacciones farmacocinéticas: diazepam, fenitoína, warfarina, ketoconazol, carbamazepina, antiretrovirales. (Flores, 1990)<sup>17</sup>



### **III.MATERIAL Y MÉTODOS:**

#### **1. MATERIALES:**

##### **1.1. Material biológico:**

72 ratas machos, raza Sprague-Dawley, del Instituto Nacional de Salud, con peso de  $225 \pm 25$ g, se realizaron análisis de sangre y de tejido de estómagos de la muestra de estudio.

Extracto acuoso de frutos maduros de *S. americanum* Mill (hierba mora).

##### **1.2. Material farmacológico:**

8 tabletas de indometacina 25mg (Laboratorios Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.)

Pentobarbital (Laboratorios Abbott)

5 tabletas de Omeprazol 20mg. (Laboratorios Corporación Infarmasa S.A.)

Histamina (Laboratorios Lilly)

##### **1.3. Material de laboratorio:**

###### **Equipos:**

Estufa, Marca MEMMERT, modelo TV 305.

Centrífuga, Marca TERMO TEC, modelo central CL-2.

Microscopio electrónico, marca OLYMPUS

Balanza Analítica, marca OHAUS, modelo AS200.

Potenciómetro, marca CIMATEC S.A.C.

###### **Instrumental de laboratorio de vidrio y otros:**

Equipo de disección

Suturas Seda Negra Trenzada 5/0 TC 15 y Catgut Crómico 2/0 CR40 x 100 cm. (Cirugía S.A.)

Jaulas anticoprofágicas.

Bebederos de agua

Comida para ratas procedente del Instituto Nacional de Salud.

Viruta estéril

Equipo de cómputo Pentium IV (Marca LG).

## **2. MÉTODOS:**

Estudio Fitoquímico preliminar. (Kokate et al, 1996)<sup>24</sup>

Inducción de úlcera gástrica con una dosis simple de Indometacina.  
(Bhattacharya et al., 2007)<sup>25</sup>

Método experimental de ligazón de píloro según Shay modificado por Ibrahim et al. (2007)<sup>26</sup>

Comparación del efecto citoprotector y antisecretor con omeprazol. (Jainu et al., 2006)<sup>10</sup>

Toxicidad crónica a dosis repetidas por 60 días. (Organization for Economic Cooperation and Development, 1995; Mosberg, 2000)<sup>27,28</sup>

### **2.1. Diseño experimental:**

Los animales fueron acondicionados durante una semana.

Tiempo de estudio: 60 días

Se formaron 12 grupos, 6 ratas por grupo.

**Tabla I.- Diseño Experimental**

Grupo	Tratamiento
I	Control: Suero Fisiológico 2ml/kg peso VO.
II	Indometacina 30mg/kg peso VIP
III	Indometacina 30mg/kg peso VIP + Extracto acuoso de frutos 200mg/kg peso VO.
IV	Indometacina 30mg/kg peso VIP + Extracto acuoso de frutos 400mg/kg peso VO.
V	Indometacina 30mg/kg/peso VIP + Omeprazol 10mg/kg/peso VO.
VI	Ligadura de Píloro
VII	Ligadura de Píloro + Extracto acuoso de frutos 200mg/kg peso VO.
VIII	Ligadura de Píloro + Extracto acuoso de frutos 400mg/kg peso VO.
IX	Ligadura de Píloro + Omeprazol 10mg/kg/peso VO.
X	Extracto acuoso de frutos (200mg/kg/peso VO)
XI	Extracto acuoso de frutos (400mg/kg/peso VO)
XII	Control: Suero Fisiológico 2ml/kg peso VO.

**2.2. Identificación de los grupos de metabolitos secundarios del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora), y estudio fitoquímico preliminar.**

**Identificación taxonómica de la planta:**

Realizado por el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**Preparación del extracto:** (Jainu et al., 2006)<sup>10</sup>

Se utilizaron sólo los frutos de la planta; el extracto se preparó por cocción, 100g en un 1litro de agua, durante 20 minutos; se dejó enfriar, luego se filtró y se dejó secar en 60°. El extracto seco se pesó y se preparó una solución acuosa con agua destilada.

Para todos los ensayos se empleó una solución de 5mg/ml.

**Estudio fitoquímico preliminar:** (Kokate et al, 1996)<sup>24</sup>

Se usó 0.5g del extracto seco y se disolvió en 1ml de metanol; luego se colocó 0.1ml de ésta solución en tubos de ensayos, a los cuales se añadieron los siguientes reactivos:

1. Tubo I: control.
2. Tubo II: Ninhidrina, para determinar la presencia o ausencia de aminoácidos.
3. Tubo III: Gelatina, para determinar la presencia de taninos.
4. Tubo IV:  $\text{FeCl}_3$ , para determinar la presencia o ausencia de compuestos fenólicos.
5. Tubo V: Dragendorf, para determinar la presencia o ausencia de Alcaloides.
6. Tubo VI: Mayer, para determinar la presencia o ausencia de Alcaloides.
7. Tubo VII: NaOH, para determinar la presencia o ausencia de Quinonas.
8. Tubo VIII: Lieberman, para determinar la presencia o ausencia de Esteroides o triterpenoides.
9. Tubo IX: Molish:  $\alpha$  naftol +  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 gtas), para determinar la presencia o ausencia de Glicósidos.
10. Tubo X: Shinoda: Mg metálico + HCl (2 gtas), para determinar la presencia o ausencia de flavonoides, enoles, aminoácidos, glicósidos, terpenoides, según modelo.

### **2.3. Determinación del efecto citoprotector gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora).**

#### **Método:**

Inducción de úlcera gástrica con una dosis simple de Indometacina. (Bhattacharya et al., 2007)<sup>25</sup>

#### **Diseño experimental para evaluar citoprotección**

Grupo I: Grupo control, suero fisiológico 2ml/kg/peso VO.

Grupo II: Indometacina 30mg/kg/peso VIP.

Grupo III: Extracto acuoso de frutos 200mg/kg/peso VO. y a los 30min Indometacina 30mg/kg/peso VO.

Grupo IV: Extracto de acuoso de frutos 400mg/kg/peso y a los 30min Indometacina 30mg/kg/peso VIP.

#### **Procedimiento**

Se preparó una solución de indometacina en agua destilada 5mg/ml, administrándose una sola dosis de 30mg/kg/peso. El extracto seco de los frutos de la planta se redisolvió con agua destilada, obteniendo una solución de 5mg/ml.

Los grupos de tratamiento fueron como sigue:

Grupo I sólo recibió Suero Fisiológico 2ml/kg/peso VO.

Grupo III y IV se le administró extracto acuoso de frutos vía oral, la dosis 200mg/kg/peso y 400mg/kg/peso respectivamente, en el primer y segundo día del estudio; luego se les dejó en ayunas por 24h con agua a libertad. En el tercer día del estudio:

Al grupo II se les administró Indometacina 30mg/kg/peso vía intraperitoneal.

Al grupo III, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 200mg/kg/peso vía oral y después de 30min recibieron Indometacina 30mg/kg/peso vía intraperitoneal.

Al grupo IV, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 400mg/kg/peso vía oral y después de 30min recibieron Indometacina 30mg/kg de peso vía intraperitoneal.

A las 6 horas de la administración de Indometacina, las ratas fueron sacrificadas por administración de pentobarbital 100 mg/kg/peso.

Los estómagos de las ratas fueron retirados, luego abiertos a nivel de la curvatura mayor, lavados delicadamente con suero fisiológico para eliminar el detritus y fijados en una placa de tecnopor para la observación macroscópica y cuantificación de lesiones gástricas; luego, fueron colocados en un recipiente con formol tamponado (Formol 40% (100 mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4 g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6.5 g) + agua destilada csp un litro) para el estudio microscópico.

### **Indicadores de evaluación**

Estudio macroscópico y microscópico: Congestión, Edema, Hemorragia expresados en Ninguno = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3.

## **2.4. Determinación del efecto antsecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora).**

### **Método:**

Método experimental de ligazón de píloro según Shay modificado por Ibrahim et al. (2007) <sup>26</sup>

### **Diseño experimental para evaluar el efecto antsecretorio**

Grupo VI: Ligadura de píloro.

Grupo VII: Extracto acuoso de frutos (200mg/kg/peso VO) y a los 30 min ligadura de píloro.

Grupo VIII: Extracto acuoso de frutos (400mg/kg/peso VO) y a los 30 min ligadura de píloro.

## **Procedimiento**

Los grupos de tratamiento fueron los siguientes:

Grupo VII y VIII se le administró extracto acuoso de frutos VO, a dosis de 200mg/kg/peso y 400mg/kg/peso respectivamente, en el primer y segundo día del estudio; luego se les dejó en ayunas por 24h con agua a libertad. En el tercer día del estudio:

Al Grupo VI, se le practicó ligadura de píloro.

Al grupo VII, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 200mg/kg/peso vía oral y a los 30min se practicó la ligadura de píloro, usando como anestésico pentobarbital 30mg/kg/ peso.

Al grupo VIII, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 400mg/kg/peso vía oral y a los 30min se practicó la ligadura de píloro, usando como anestésico pentobarbital 30mg/kg/ peso.

A las 4 horas de haber practicado la ligadura de píloro, las ratas fueron sacrificadas por administración de pentobarbital 100 mg/kg/peso.

Los estómagos fueron retirados, luego se realizó una punción a nivel de la curvatura mayor del estómago, el jugo gástrico fue recolectado en tubos de ensayo y luego centrifugados para medir el volumen en mililitros.

Los estómagos de las ratas fueron abiertos a nivel de la curvatura mayor, lavados delicadamente con suero fisiológico para eliminar el detritus y fijados en una placa de tecnopor para la observación macroscópica y cuantificación de lesiones gástricas; luego, fueron colocados en un recipiente con formol tamponado (Formol 40% (100 mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6.5 g) + agua destilada csp un litro) para el estudio microscópico.

### **Indicadores de evaluación**

Cantidad de jugo gástrico en mililitros.

pH de la Solución

Milieuvalentes de iones hidrógeno para determinar el grado de acidez.

## **2.5. Comparación del efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) con omeprazol.**

### **Método:**

Inducción de úlcera gástrica con una dosis simple de Indometacina. (Bhattacharya et al., 2007)<sup>25</sup>

Método experimental de ligazón de píloro según Shay modificado por Ibrahim et al. (2007)<sup>26</sup>

Comparación del efecto citoprotector y antisecretor con omeprazol. (Jainu et al., 2006)<sup>10</sup>

### **Diseño experimental**

Grupo III, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 200mg/kg/peso vía oral y a los 30min recibieron Indometacina 30mg/kg/peso vía intraperitoneal.

Grupo IV, primero se les administró extracto acuoso de frutos a la dosis de 400mg/kg/peso vía oral y a los 30min recibieron Indometacina 30mg/kg/peso vía intraperitoneal.

Grupo V: Omeprazol (10mg/kg/peso VO) y a los 30min Indometacina 30mg/kg/peso VIP.

Grupo VII: Extracto acuoso de frutos (200mg/kg/peso VO) y a los 30 min ligadura de píloro.

Grupo VIII: Extracto acuoso de frutos (400mg/kg/peso VO) y a los 30 min ligadura de píloro.



Grupo IX: Omeprazol (10mg/kg/peso VO) y a los 30 min ligadura de píloro.

### **Procedimiento**

Grupo V, primero se les administró Omeprazol a la dosis de 10mg/kg/peso vía oral y a los 30min recibieron Indometacina 30mg/kg/peso vía intraperitoneal.

Grupo IX primero se les administró Omeprazol a dosis de 10mg/kg/peso vía oral y a los 30 min se le practicó ligadura de píloro.

Para practicar la ligadura de píloro en las ratas de los grupos VII, VIII y IX, se usó como anestésico, pentobarbital 30mg/kg/peso.

Se comparó el efecto citoprotector gástrico del omeprazol en el grupo V con el efecto del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) en los grupos III y IV.

Se comparó el efecto antisecretor gástrico del omeprazol en el grupo IX con el efecto del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) en los grupos VII y VIII.

Las ratas de los grupos III, IV y V, fueron sacrificadas a las 6 horas de la administración de Indometacina por administración de pentobarbital 100 mg/kg/peso. Los estómagos de las ratas fueron retirados, luego abiertos a nivel de la curvatura mayor, lavados delicadamente con suero fisiológico para eliminar el detritus y fijados en una placa de tecnopor para la observación macroscópica y cuantificación de lesiones gástricas; luego, fueron colocados en un recipiente con formol tamponado (Formol 40% (100 mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6.5 g) + agua destilada csp un litro) para el estudio microscópico.

Las ratas de los grupos VII, VIII y IX, fueron sacrificadas a las 4 horas, por administración de pentobarbital 100 mg/kg/peso. Los estómagos fueron retirados, luego se realizó una punción a nivel de la curvatura mayor del estómago, el jugo gástrico fue recolectado en tubos de ensayo y luego centrifugados para medir el volumen en mililitros.

Los estómagos de las ratas fueron abiertos a nivel de la curvatura mayor, lavados delicadamente con suero fisiológico para eliminar el detritus y fijados en una placa de tecnopor para la observación macroscópica y cuantificación de lesiones gástricas; luego, fueron colocados en un recipiente con formol tamponado (Formol 40% (100 mL) + sodio fosfato monobásico monohidratado (4g) + sodio fosfato dibásico anhidro (6.5 g) + agua destilada csp un litro) para el estudio microscópico.

### **Indicadores de evaluación**

Estudio macroscópico y microscópico: Congestión, Edema, Hemorragia expresados en Ninguno = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3.

Cantidad de jugo gástrico en mililitros.

pH de la Solución.

Miliequivalentes de iones hidrógeno determinar el grado de acidez.

## **2.6. Determinación de la toxicidad crónica a dosis repetidas por 60 días del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora).**

### **Método:**

La determinación de los efectos adversos fue a través de la observación de posibles cambios hematológicos, bioquímicos e histopatológicos. (Organization for Economic Cooperation and Development, 1995; Mosberg, 2000)<sup>27,28</sup>

### **Diseño experimental:**

Grupo X: Extracto acuoso de frutos (200mg/kg/peso/ VO), 1 vez/día

Grupo XI: Extracto acuoso de frutos (400mg/kg/peso VO), 1 vez/día

Grupo XII: Control, recibió suero fisiológico 2ml/kg/peso VO, 1 vez/día

**Procedimiento:**

Se administraron los tratamientos por un periodo de 60 días. Al término de éste, se recolectó sangre por punción cardiaca para realizar las pruebas hematológicas y bioquímicas y luego los animales fueron sacrificados por administración de pentobarbital 100 mg/kg/peso, para realizar el estudio histopatológico.

**Indicadores de evaluación**

Hematológicos: hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio.

Bioquímicas: glucosa, úrea, perfil hepático.

Histopatológico de hígado y riñón: congestión, edema, hemorragia.

Estudio macroscópico y microscópico: Congestión, Edema, Hemorragia expresados en Ninguno = 0; leve = 1; moderado = 2; severo = 3.

**3. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS**

El procesamiento de la información fue mediante el software Bioestadística SPSS versión 12.

Todos los resultados, cualitativos y cuantitativos, fueron expresados en promedio (media) y desviación estándar; los datos fueron sometidos a análisis de varianza (ANOVA).

El intervalo de confianza fue del 95%,  $p < 0.05$ . (Jainu et al., 2006)<sup>10</sup>

**4. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para evitar el sufrimiento de los animales de experimentación fue necesario la administración de un anestésico para realizar el procedimiento de la ligadura de píloro y antes de sacrificar a los animales. (Jainu et al., 2006; Pardo, 2005)<sup>10,29</sup>

## IV. RESULTADOS

### 1. Estudio Fitoquímico

**Identificación taxonómica de la planta: (Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos)**

División: MAGNOLIOPHYTA

Clase: MANOLIOPSIDA

Sub clase: ASTERIDAE

Orden: SOLANALES

Familia: SOLANACEAE

Género: *Solanum*

Especie: *Solanum americanum* Mill

Nombre Vulgar: “Hierba Mora”



**Fig 2: *Solanum americanum* Mill “Hierba Mora”**



**Fig 3: Localización de *Solanum americanum* Mill “Hierba Mora”**

### **Rendimiento del extracto**

Calculado para 100 gramos de frutos de la planta:

$$\% P = 5g/100g \times 100 = 5\%$$

**2. Tabla II.- Marcha fitoquímica del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

TUBOS	REACTIVO	TIPO DE COMPUESTO	RESULTADOS
I	Blanco		-
II	Ninhidrina	Aminoácidos	-
III	Gelatina	Taninos	+
IV	FeCl <sub>3</sub>	Taninos, compuestos fenólicos	+++
V	Dragendorf	Alcaloides	+
VI	Mayer	Alcaloides	+
VII	NaOH	Quinonas	-
VIII	Lieberman	Esteroides o triterpenoides	+
IX	Molish: α naftol + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (4 gtas)	Carbohidratos y glicósidos	+
X	Shinoda: Mg metálico + HCl (2 gtas)	Flavonoides	+

**Leyenda:** Ninguno = (-); Poca cantidad = (+); Regular cantidad = (++); Abundante cantidad = (+++)

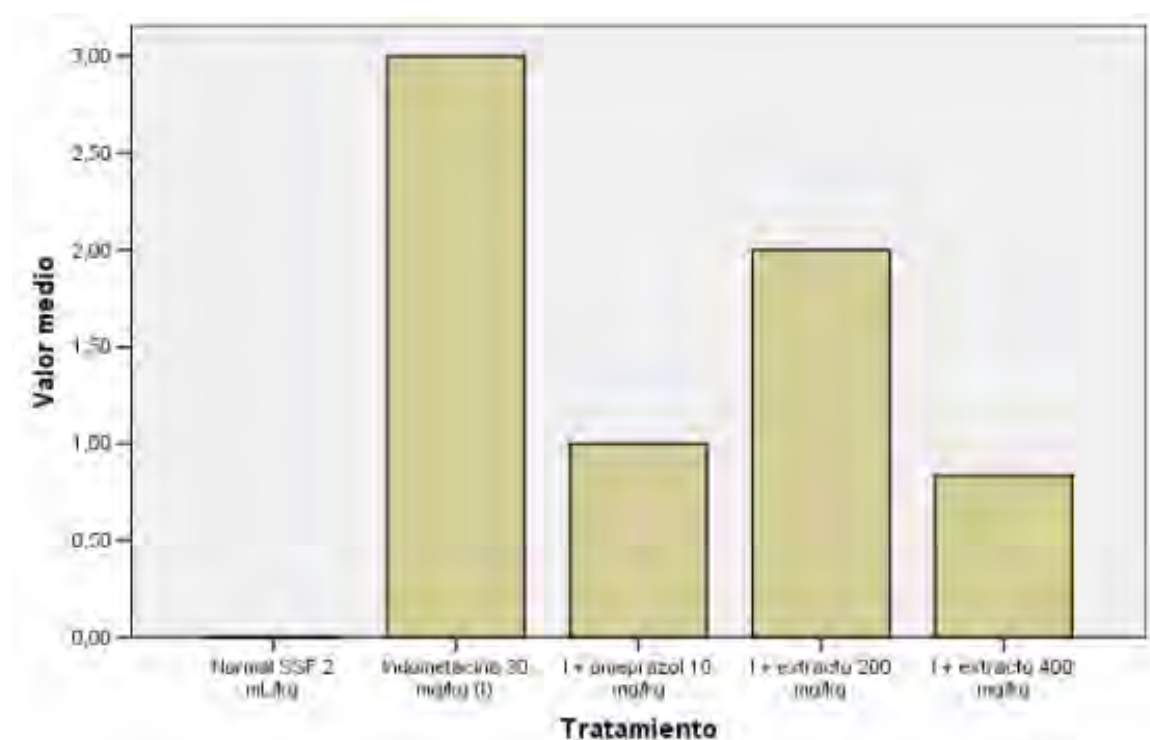
La tabla II, muestra la presencia en gran cantidad de compuestos fenólicos en el extracto de frutos de *Solanum americanum* Mill.

**3. Tabla III. Efecto citoprotector del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

GRUPO	TRATAMIENTO	Congestión (X ± SD)	Edema (X ± SD)	Hemorragia (X ± SD)
I	Control normal	0	0	0
II	Indometacina 30mg/kg (I)	3	3	3
III	I + extracto 200 mg/kg	2	2	2
IV	I + extracto 400 mg/kg	0.83 ± 0.41	0.83 ± 0.41	0.83 ± 0.41
V	I + omeprazol 10mg/kg	1	0	1

**Leyenda:** Ninguno = (0); leve = (1); moderado = (2); severo = (3).

La tabla III, muestra que el extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg/peso disminuye los indicadores de congestión, edema y hemorragia en úlcera inducida con indometacina en ratas, con resultados similares al omeprazol ( $p < 0.05$ ).



**Fig 4: Efecto protector del extracto de *Solanum americanum* Mill sobre la congestión de mucosa al inducir úlcera gástrica en ratas ( $p < 0.05$ ).**

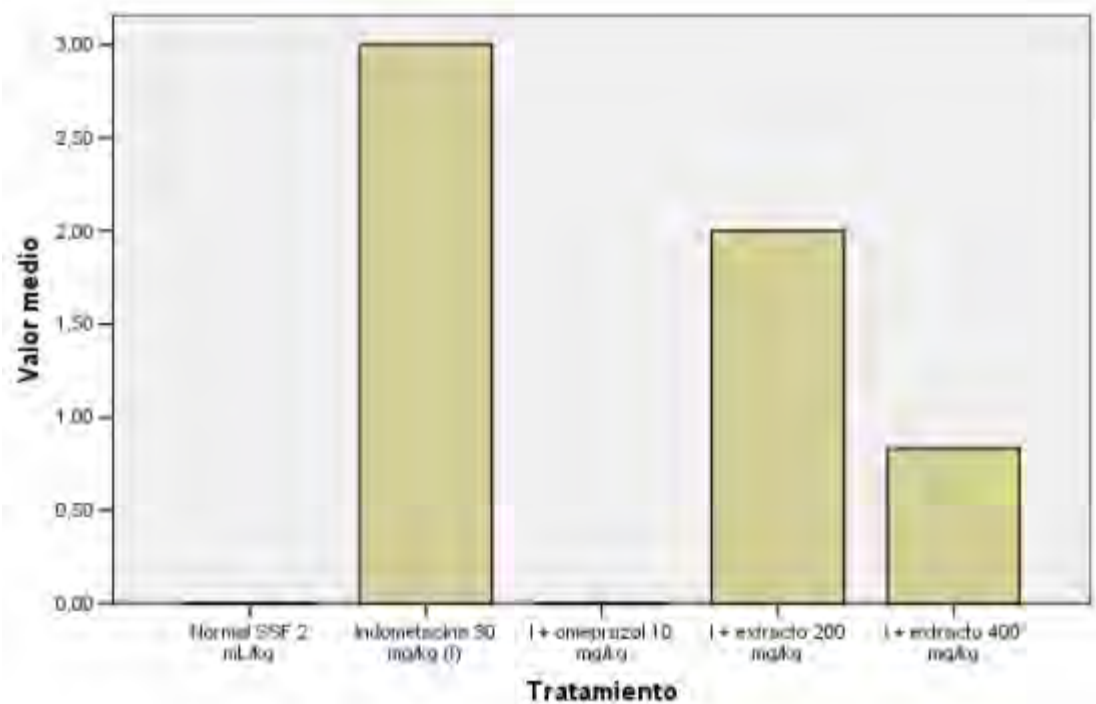


Fig 5: Efecto protector del extracto de *Solanum americanum* Mill sobre el edema de mucosa al inducir úlcera gástrica en ratas ( $p < 0.05$ ).

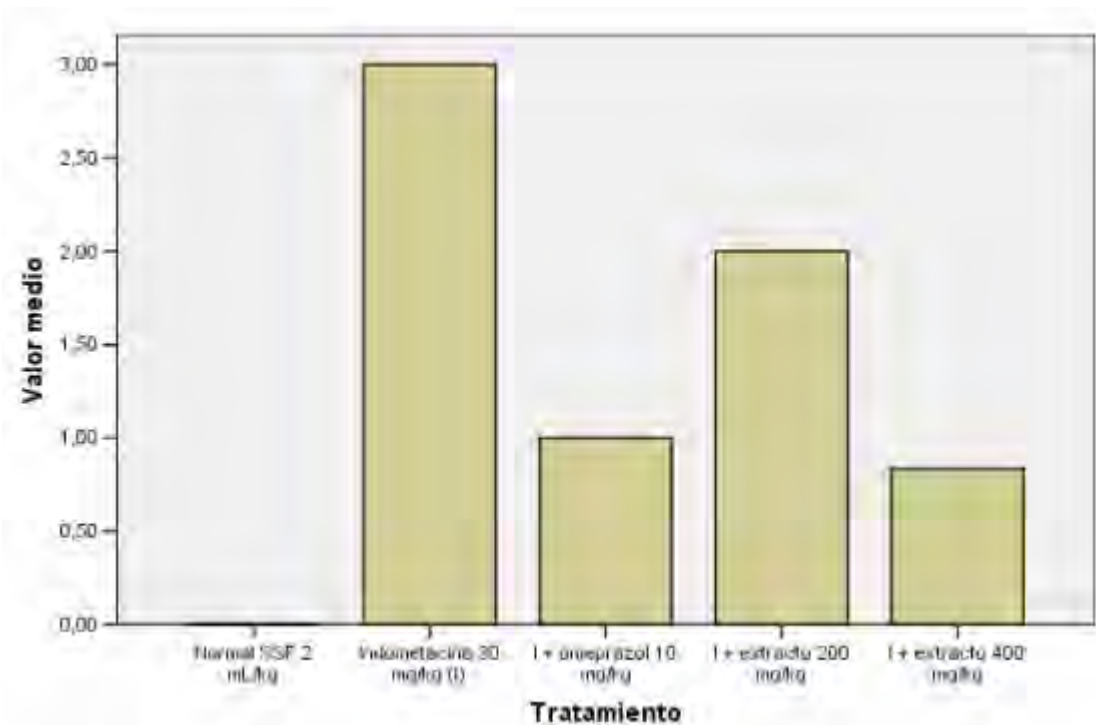
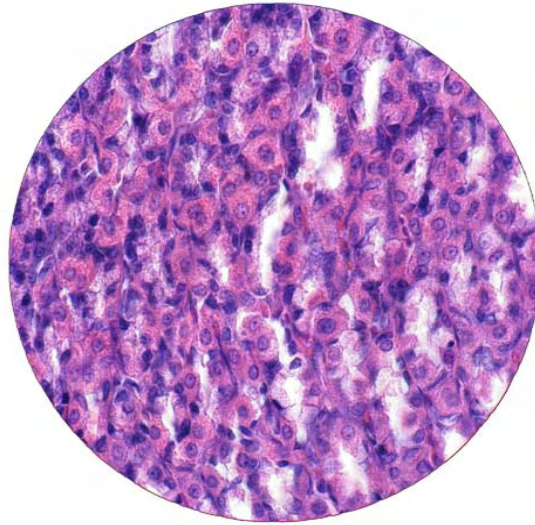
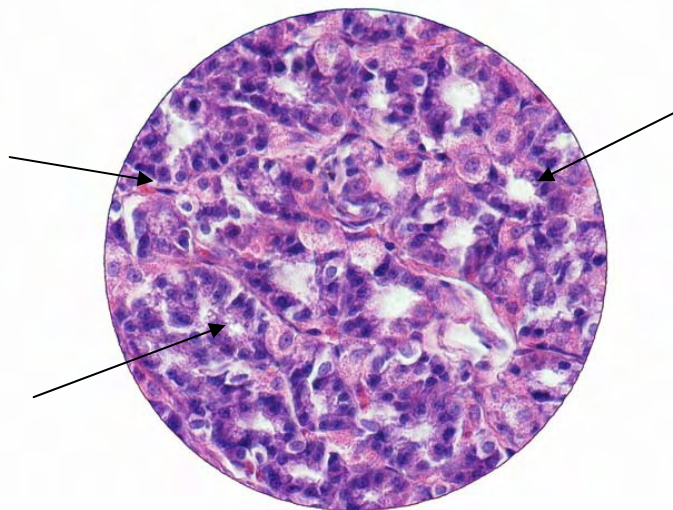


Fig 6: Efecto protector del extracto de *Solanum americanum* Mill sobre la hemorragia de mucosa al inducir úlcera gástrica en ratas ( $p < 0.05$ ).

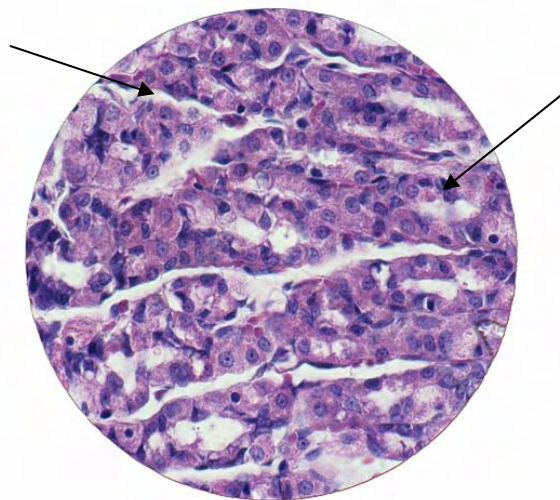




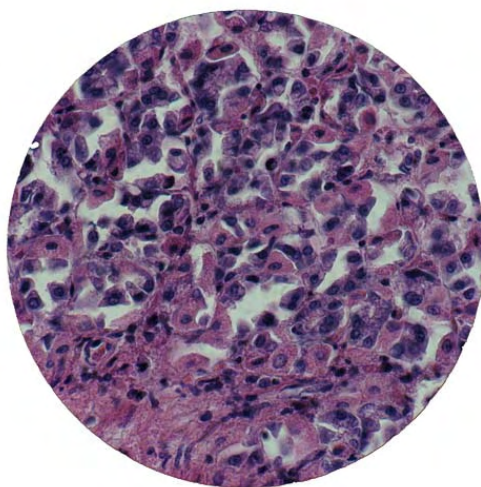
**Fig 7: Mucosa de cuerpo gástrico en grupo control sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X)**



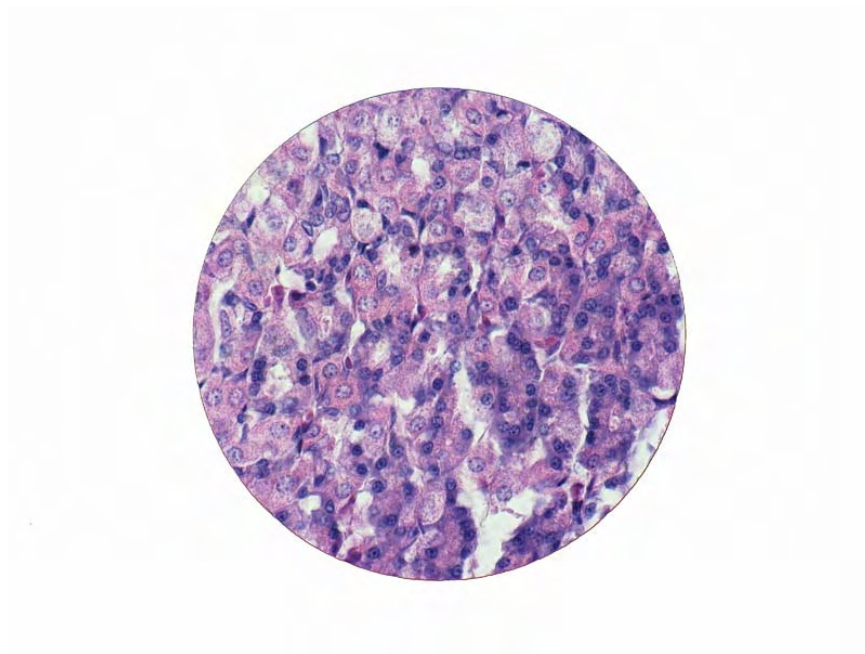
**Fig 8: Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con indometacina a dosis 30mg/kg, con cambios morfológicos, degenerativos, principalmente se observa, congestión, edema y hemorragia. Coloración hematoxilina eosina (40X)**



**Fig 9: Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill a dosis 200mg/kg, principalmente se observa congestión y edema. Coloración hematoxilina eosina (40X)**



**Fig 10: Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill a dosis 400mg/kg sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X)**



**Fig 11: Mucosa de cuerpo gástrico en grupo con tratamiento de omeprazol 10mg/kg, sin cambios morfológicos y con mejoramiento del edema, congestión y hemorragia. Coloración hematoxilina eosina (40X)**

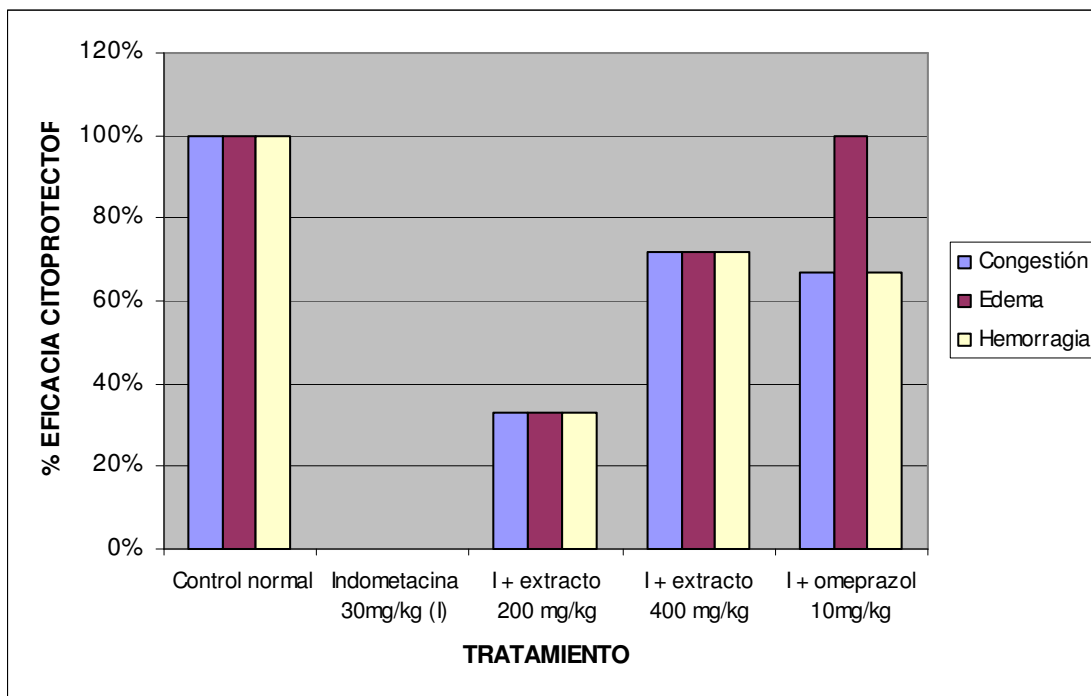
**4. Tabla IV. Porcentaje de eficacia citoprotectora del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

GRUPO	TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN		
		Congestión	Edema	Hemorragia
I	Control normal	100%	100%	100%
II	Indometacina 30mg/kg (I)	0%	0%	0%
III	I + extracto 200 mg/kg	33%	33%	33%
IV	I + extracto 400 mg/kg	72%	72%	72%
V	I + omeprazol 10mg/kg	67%	100%	67%

La tabla IV, muestra que el extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg ha disminuido en un 72% los indicadores de congestión, edema y hemorragia. Por otro lado, el omeprazol muestra que ha disminuido en un 67% los indicadores de congestión y hemorragia y en un 100% el indicador de edema en úlcera inducida con indometacina en ratas ( $p < 0.05$ ).

**Fórmula:**

$$100 - \frac{\text{Indicador de grupo con extracto/omeprazol}}{\text{Indicador de grupo con indometacina}} \times 100$$



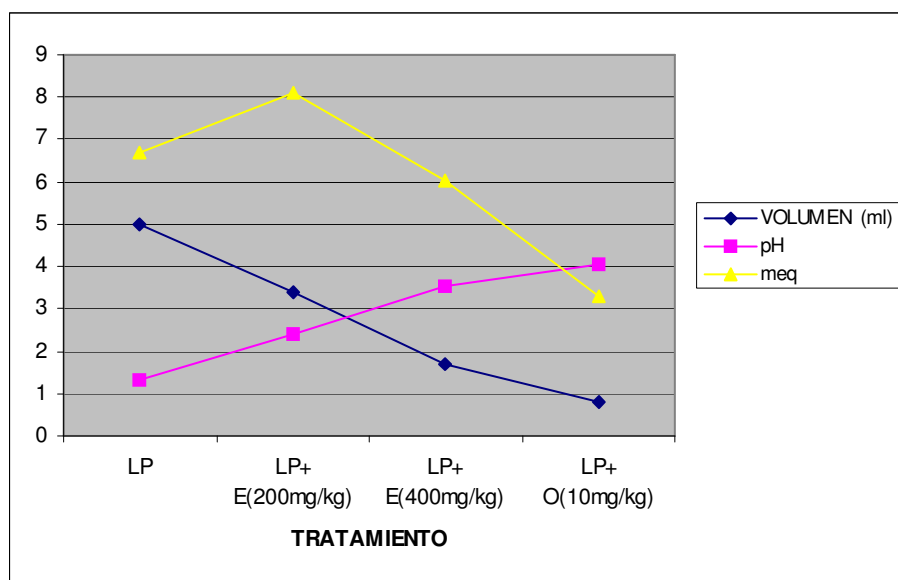
**Leyenda:** Control normal = mucosa íntegra; I = Indometacina; I + extracto 200mg/kg = Indometacina + extracto 200mg/kg ; I + extracto 400mg/kg = Indometacina + extracto 400mg/kg ; I + omeprazol 10mg/kg = Indometacina + omeprazol 10mg/kg.

**Fig 12:** Porcentaje de eficacia citoprotectora del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill ( $p < 0.05$ ).

**5. Tabla V. Efecto antisecreto del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

GRUPO	TRATAMIENTO	VOLUMEN (ml) (X ± SD)	pH (X ± SD)	Meq de iones H <sup>+</sup> (X ± SD)
VI	Ligadura Píloro (LP)	5.0 ± 0.13	1.34 ± 0.07	6.71 ± 0.37
VII	LP + extracto 200 mg/kg	3.41 ± 0.02	2.38 ± 0.07	8.12 ± 0.26
VIII	LP + extracto 400 mg/kg	1.7 ± 0.11	3.53 ± 0.17	6.02 ± 0.54
IX	LP + omeprazol 10mg/kg	0.82 ± 0.13	4.04 ± 0.13	3.31 ± 0.57

La tabla V, muestra que el extracto de *S. americanum* Mill disminuye la secreción gástrica y aumenta el pH en ligadura de píloro en ratas ( $p < 0.05$ ).



**Leyenda:** LP = ligadura de píloro; LP+E(200mg/kg) = ligadura de píloro + extracto 200mg/kg ; LP+E(400mg/kg) = Ligadura de píloro + extracto 400mg/kg; LP+O(10mg/kg) = ligadura de píloro + omeprazol 10mg/kg.

**Fig 13: Efecto antisecreto del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill ( $p < 0.05$ ).**

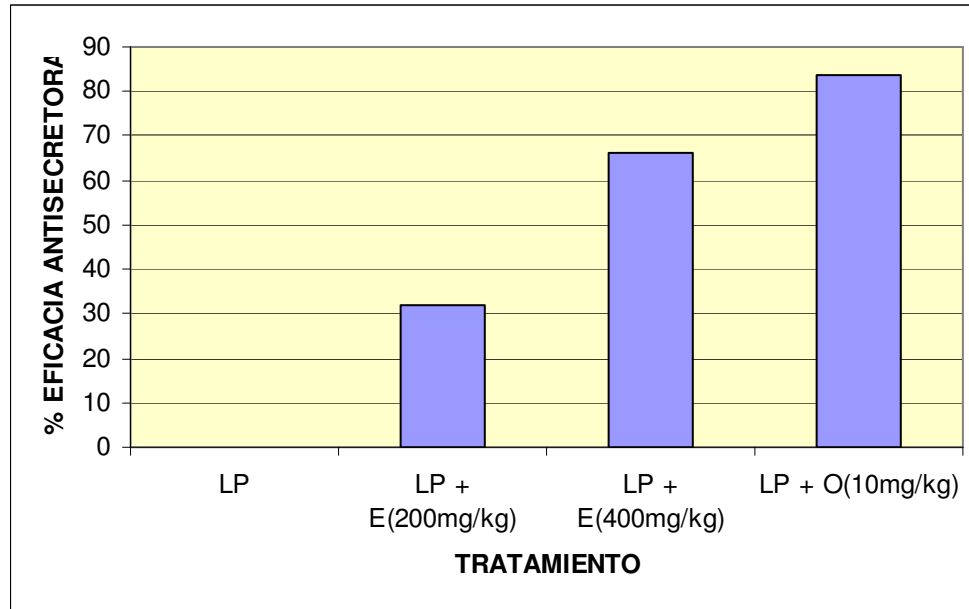
**6. Tabla VI. Porcentaje de eficacia antisecretora del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

GRUPO	TRATAMIENTO	VOLUMEN (ml)	% EFICACIA ANTISECRETORA
VI	Ligadura Píloro (LP)	5.0 ± 0.13	0%
VII	LP + extracto 200 mg/kg	3.41 ± 0.02	31.8%
VIII	LP + extracto 400 mg/kg	1.7 ± 0.11	66%
IX	LP + omeprazol 10mg/kg	0.82 ± 0.13	83.6%

La tabla VI, muestra que el extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg de peso, presenta un porcentaje de eficacia antisecretora de 66%. El omeprazol presenta un porcentaje de eficacia antisecretora de 83.6% ( $p < 0.05$ ).

**Fórmula:**

$$100 - \frac{\text{Grupo con tratamiento de extracto/omeprazol} \times 100}{\text{Grupo con ligadura de píloro}}$$



**Leyenda:** LP = ligadura de píloro; LP+E(200mg/kg) = ligadura de píloro + extracto 200mg/kg ; LP+E(400mg/kg) = Ligadura de píloro + extracto 400mg/kg; LP+O(10mg/kg) = ligadura de píloro + omeprazol 10mg/kg.

**Fig 14:** Porcentaje de eficacia antisecretora del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill ( $p < 0.05$ ).



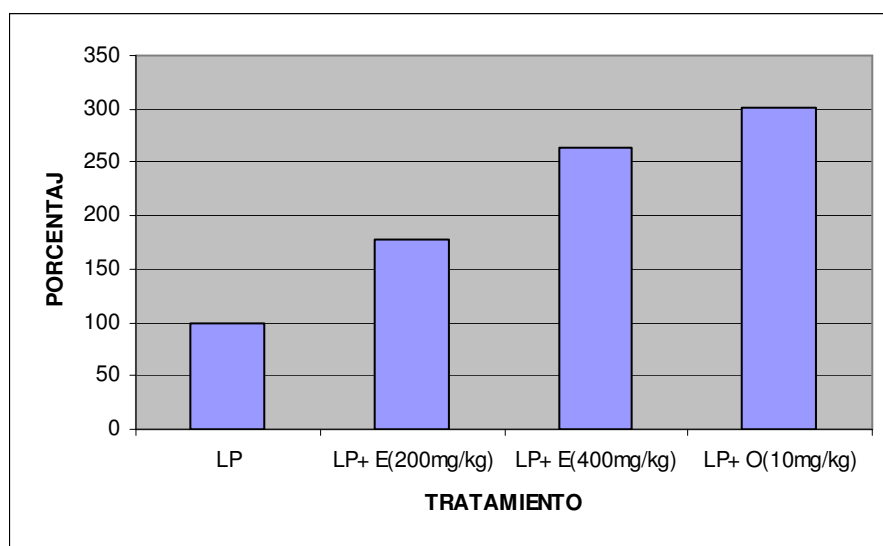
**7. Tabla VII. Porcentaje de eficacia del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill en el pH del jugo gástrico**

GRUPO	TRATAMIENTO	pH	% EFICACIA EN EL pH DEL JUGO GÁSTRICO
VI	Ligadura Píloro (LP)	1.34 ± 0.07	0%
VII	LP + extracto 200 mg/kg	2.38 ± 0.07	77.6%
VIII	LP + extracto 400 mg/kg	3.53 ± 0.17	163.4%
IX	LP + omeprazol 10mg/kg	4.04 ± 0.13	201.5%

La tabla VII, muestra que el extracto de *S. americanum* Mill a dosis de 400mg/kg de peso aumenta el pH en ligadura de píloro en ratas en un 163%. El omeprazol incrementa el pH en un 201.5%, en ligadura de píloro en ratas ( $p < 0.05$ ).

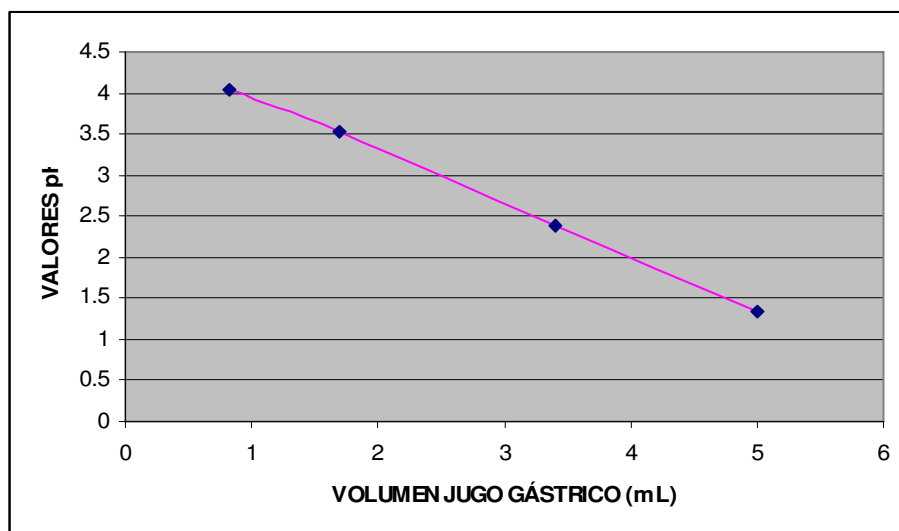
**Fórmula:**

$$\frac{\text{Grupo con tratamiento de extracto/omeprazol} \times 100}{\text{Grupo con ligadura de píloro}} - 100$$



Leyenda: LP = ligadura de píloro; LP+E(200mg/kg) = ligadura de píloro + extracto 200mg/kg ; LP+E(400mg/kg) = Ligadura de píloro + extracto 400mg/kg; LP+O(10mg/kg) = ligadura de píloro + omeprazol 10mg/kg.

**Fig 15: Porcentaje de eficacia del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill en el pH del jugo gástrico ( $p < 0.05$ ).**



**Fig 16: Relación entre volumen (mL) y pH del jugo gástrico.**

**8. Tabla VIII. Toxicidad crónica a dosis repetidas por 60 días del extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill**

**VIII.1.- Pruebas hematológicas en ratas que recibieron extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill por vía oral durante 60 días:**

GRUPO	TRATAMIENTO	Hb	Hto	VCM
X	Control SSF 4 mL/kg	14.95 ± 1.07	41.33 ± 2.33	50.92 ± 3.18
XI	Extracto 200 mg/kg	15.18 ± 1.25	40.60 ± 1.52	52.58 ± 1.55
XII	Extracto 400 mg/kg	15.00 ± 0.94	41.5 ± 1.05	52.37 ± 2.76

La tabla VIII.1, Pruebas hematológicas realizadas a los grupos que recibieron el extracto de *S. americanum* Mill durante 60 días, muestra que no produce efectos adversos, al no existir diferencia significativa con el grupo control ( $p < 0.05$ ).

**VIII.2.- Pruebas bioquímicas en ratas que recibieron extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill por vía oral durante 60 días:**

GRUPO	TRATAMIENTO	GOT	GPT	FA	COLESTEROL TOTAL	PROTEÍNAS TOTALES	ALBÚMINAS	GLOBULINAS	Glu cosa	Urea
X	Control SSF 4 mL/kg	10.94 ± 1.44	14.29 ± 1.06	180.9 ± 2.59	75.08 ± 6.43	4.14 ± 0.16	3.02 ± 0.14	1.22 ± 0.14	77.31 ± 2.13	50.34 ± 2.9
XI	Extracto 200 mg/kg	10.51 ± 0.88	13.98 ± 0.62	179.4 ± 2.55	76.48 ± 3.11	4.13 ± 0.21	2.93 ± 0.25	1.28 ± 0.15	79.22 ± 1.76	50.48 ± 2.75
XII	Extracto 400 mg/kg	11.24 ± 0.73	14.55 ± 0.78	180.8 ± 1.23	73.43 ± 4.86	4.08 ± 0.19	2.97 ± 0.28	1.23 ± 0.25	77.58 ± 3.52	51.78 ± 1.66

**Leyenda:** GOT =(Transaminasa glutámico oxalacética); GPT =(Transaminasa glutámico pirúvica); FA = (Fosfatasa alcalina).

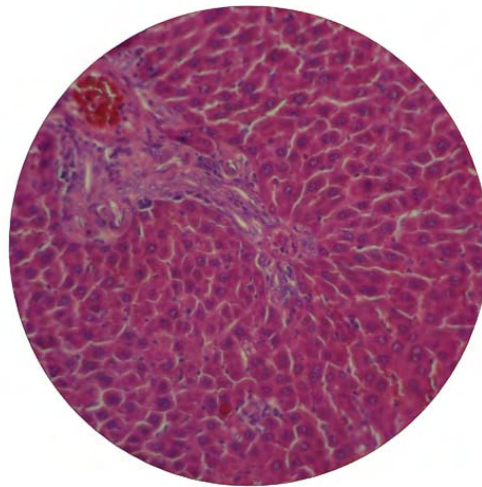
La tabla VIII.2, Pruebas bioquímicas realizadas a los grupos que recibieron el extracto de *S. americanum* Mill durante 60 días, muestra que no produce efectos adversos, al no existir diferencia significativa con el grupo control ( $p < 0.05$ ).

**VIII.3.- Estudio histopatológico de hígado y riñón de ratas que recibieron extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill por vía oral durante 60 días:**

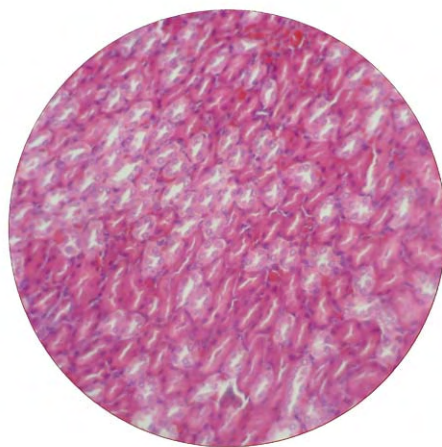
GRUPO	TRATAMIENTO	Congestión	Edema	Hemorragia
X	Control SSF 2 mL/kg	0	0	0
XI	Extracto 200 mg/kg	0	0	0
XII	Extracto 400 mg/kg	0	0	0

**Leyenda: Ninguno = (0); leve = (1); moderado = (2); severo = (3).**

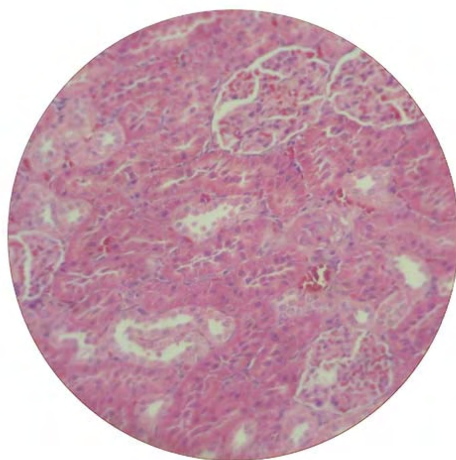
La tabla VIII.3, Estudio histopatológico de hígado y riñón realizado a los grupos que recibieron el extracto de *S. americanum* Mill durante 60 días, muestra que no produce efectos adversos, al no existir diferencia con el grupo control.



**Fig 17: Corte de tejido hepático después de 60 días de administración de extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill a dosis 400mg/kg, sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X).**



**Fig 18:** Corte de tejido de riñón (túbulos normales) después de 60 días de administración de extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill a dosis 400mg/kg, sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X).



**Fig 19:** Corte de tejido de riñón (glomérulos normales) después de 60 días de administración de extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill a dosis 400mg/kg, sin cambios morfológicos. Coloración hematoxilina eosina (40X).

## V. DISCUSIÓN

Se ha demostrado el efecto citoprotector y antisecretor de *Solanum americanum* Mill sin efectos adversos, según diseño experimental de la Tabla I. A continuación se da explicación de los resultados encontrados en el presente estudio.

En la Tabla II, se muestra que se han encontrado gran cantidad de compuestos fenólicos en el extracto de la planta ensayada; hallazgos similares encontrados por otros autores, quienes reportan que los frutos maduros de *Solanum nigrum* de procedencia de la India, presentan glicósidos esteroidales ( $\beta$ -solamargina, solasonina y  $\alpha$ ,  $\beta$ -solansodamina), saponinas esteroidales (dios-genina 0.4-1.2%), geninas esteroidales (gitogenina), taninos (7-10%) y componentes polifenólicos. (Saijo et al., 1982; Son et al., 2003)<sup>13,14</sup>

Los compuestos fenólicos, clasificados como metabolitos secundarios, son los que se encuentran en mayor cantidad en las plantas y presentan actividad antioxidante (Zheng, 2001)<sup>30</sup>; entre estos tenemos a los taninos, flavonoides, proantocianinas; los taninos condensados son llamados antocianinas, brindando propiedades antiulcerosas y citoprotectoras. (Aguwa et al., 1998)<sup>16</sup>

Los flavonoides, presentan actividad sobre el sistema vascular como aumento de la permeabilidad y disminución de la resistencia de los capilares sanguíneos. Actúa inhibiendo distintos sistemas enzimáticos relacionados con la funcionalidad de los vasos (hialuronidasa, catecol-O-metiltransferasa, fosfodiesterasa-AMPc, PKC, etc). Además, también presentan actividad antiagregante plaquetaria, antiinflamatoria y captadora de radicales libres. (Fujisawa et al., 2002 ; Frei et al., 2003)<sup>31, 32</sup>

Los antocianósidos, también poseen actividad antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y, al igual que otros compuestos fenólicos, actividad antioxidante. Además los antocianósidos se emplean en oftalmología en el tratamiento de trastornos circulatorios a nivel de la retina. (Tsuda, 2000)<sup>33</sup>

La úlcera fue inducida con una dosis tóxica de indometacina produciéndose lesiones caracterizadas por congestión, edema y hemorragia. (Bhattacharya et al., 2007; Ibrahim et al., 2007; Szabo et al., 1985; Morise et al., 1998; Djahanguiri, 1969)<sup>25,26,34,35,36</sup>

La indometacina por ser un antiinflamatorio no esterooidal, analgésico y antipirético, actúa inhibiendo, en forma reversible y competitiva, la ciclooxigenasa-1 (localizada principalmente en riñón y tracto gastrointestinal) y por consiguiente la formación de prostaglandinas a nivel central y periférico, lo cual es esencial para la integridad de la mucosa. Tiene como efecto adverso principal, la irritación de la mucosa gástrica, erosión, ulceración, melena y hematemesis. (Flores, 1990; Brunton, 2006)<sup>17,18</sup>

La úlcera gástrica es una de las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos, éstos causan daño por diferentes mecanismos, incluyendo efecto irritante en el epitelio, supresión de la síntesis de prostaglandinas, interfiere con la hemostasia e inactiva los factores de crecimiento, importante en la defensa y reparación del epitelio gástrico. (Wallace, 2000; Whittle, 2003)<sup>37,38</sup>

La tabla III y las figuras 4, 5 y 6 demuestran que *Solanum americanum* M. tiene efecto citoprotector al actuar sobre la úlcera gástrica inducida con indometacina disminuyendo los indicadores de congestión, edema y hemorragia pero en menor grado que el omeprazol; así mismo según el



examen histopatológico de las figuras 7, 8, 9, 10 y 11, se observa la mejora del tratamiento con el extracto de la planta; ésto se explicaría por la presencia de compuestos fenólicos, los cuales tienen actividad antioxidante (captadoras de radicales libres), antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Los radicales libres producen daño endotelial, deterioro de células adyacentes, desencadenando una respuesta inflamatoria y finalmente lesión ulcerosa. (Aguwa et al., 1998)<sup>16</sup>

En la tabla IV y figura 12, *Solanum americanum* M. se muestra la eficacia citoprotectora, después de la administración a dosis de 200mg/kg de peso y 400mg/kg de peso en úlcera inducida en ratas; el estudio demostró una reducción del daño de la mucosa gástrica inducida por indometacina en un 72% a dosis de 400mg/kg de peso, indicando el probable incremento local de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo el omeprazol mostró una reducción del 67% en los indicadores de congestión y hemorragia y el 100% en el indicador de edema, demostrando que tiene mayor eficacia citoprotectora que el extracto; hallazgos similares a los obtenidos por Jainu, et al. (2006)<sup>10</sup>.

Para evaluar el efecto antisecretor se ha utilizado el método de la ligadura de píloro, el cuál consiste en ligar a la altura del píloro (entre el estómago y el intestino delgado) a fin de que el contenido del intestino no se mezcle con el contenido gástrico, aumentando así la secreción gástrica, el mismo que al estar en mayor tiempo en contacto con la mucosa gástrica ocasiona lesiones gástricas y en muchos casos úlcera gástrica. (Ibrahim et al., 2007; Shay et al., 1945)<sup>26,39</sup>

En la tabla V y figura 13, se muestra el volumen en mililitros y el pH del jugo gástrico del estómago de las ratas, demostrando que *Solanum americanum* M. tiene efecto antisecretor y que al compararse con el omeprazol tiene menor efecto que este último. El omeprazol forma parte

del grupo de los inhibidores de la bomba de protones, inhibe la secreción ácida por interactuar en forma irreversible con la bomba de  $H^+/K^+$  ATPasa de la célula parietal. (Brunton, 1996; Sachs et al., 1997; Fellenius et al., 1981)<sup>18,19,20</sup>. El omeprazol se administra 30 minutos antes porque actúa como profiláctico y reduce la aparición de úlcera gástrica.

En la Tabla VI y figura 14, el extracto de *S. americanum* Mill comparado con el grupo control disminuye la secreción gástrica en un 66%; sin embargo el omeprazol, disminuye la secreción gástrica en un 83.6%, porcentajes de eficacia similares a los obtenidos por Jainu, et al. (2006)<sup>10</sup>. El estrés inducido por la ligadura de píloro incrementa la producción de ácido y pepsina; lo que al encontrarse en mayor contacto con la mucosa gástrica provoca la aparición de úlceras (Goel et al., 1991)<sup>40</sup>. Después de la administración de extracto, observamos que éste disminuye las lesiones y la secreción gástrica probablemente debido a la inhibición de la bomba de  $H^+/K^+$  ATPasa. (Baggio et al., 2003)<sup>41</sup>

En la Tabla VII y figura 15, el extracto de *S. americanum* Mill comparado con el grupo control aumenta el pH en un 163%; sin embargo el omeprazol, lo incrementa en un 201.5%, porcentajes de eficacia similares a los obtenidos por Jainu, et al. (2006)<sup>10</sup> y esto se explicaría porque el extracto actuaría inhibiendo la bomba de  $H^+/K^+$  ATPasa y por lo tanto modificando el pH del jugo gástrico.

En la figura 16, se muestra la relación entre el volumen de jugo gástrico y el pH de la solución, a mayor volumen menor valor de pH, es decir más acidez del jugo gástrico y a menor volumen, mayor valor de pH, es decir menos ácido o más básico y esto estaría relacionado con la inhibición de la bomba de  $H^+/K^+$  ATPasa y la modificación del pH del jugo gástrico.

El presente estudio aporta una evidencia importante del efecto citoprotector y antisecretores del extracto acuoso de *S. americanum* Mill, al inhibir la úlcera inducida con indometacina, confirmado con el estudio histopatológico y al disminuir la secreción gástrica y disminuir su acidez; lo cual implicaría la posibilidad de ser una alternativa en el tratamiento de úlcera gástrica y con la ventaja frente al omeprazol de no producir reacciones adversas como: ceguera transitoria, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, hepatotoxicidad, pancreatitis, rash, prurito. (Flores, 1990; Brunton, 2006)<sup>17,18</sup>

Los estudios de toxicidad crónica a dosis repetidas por 60 días del extracto acuoso del fruto de *Solanum americanum* M. administrado a ratas normales en dosis de 200mg/kg y 400mg/kg de peso, fue realizado mediante pruebas a nivel hematológico, bioquímico e histopatológico. Las pruebas hematológicas y bioquímicas han sido de gran valor ya que indican el alcance y profundidad de un daño, además de que sus resultados pueden indicar posibles daños sobre un órgano específico.

Las pruebas hematológicas de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio que se presentan en la tabla VIII.1, muestra que no presenta reacciones adversas a nivel hematológico ya que los niveles se presentan dentro de los valores que presenta el grupo control, demostrando así que *S. americanum* M. no produce alteraciones sanguíneas y por lo tanto no presenta implicancias significativas a nivel hematológico.

Las pruebas bioquímicas de glucosa, urea, perfil hepático (Transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, colesterol total, proteínas totales, albúminas, globulinas) que se presentan en la tabla VIII.2, muestra que no presenta reacciones adversas a nivel hepático ya que los niveles se encuentran dentro de los valores que

presenta el grupo control, demostrando así que *S. americanum* M. no produce daño hepático. Estos hallazgos se explicarían por la presencia de compuestos fenólicos, los cuales presentan actividad, antiinflamatoria y captadora de radicales libres, es decir actividad antioxidante. (Fujisawa et al., 2002 ; Frei et al., 2003; Tsuda, 2000)<sup>31,32,33</sup>

Las pruebas histopatológicas de congestión, edema y hemorragia que se presentan en la tabla VIII.3 y en las figuras 17, 18 y 19 muestran que no presenta reacciones adversas a nivel histopatológico, demostrando así que *S. americanum* M. no produce lesiones tisulares en los diferentes órganos vitales. Estos hallazgos se explicarían a la presencia de compuestos fenólicos, los cuales presentan actividad, antiinflamatoria y captadora de radicales libres, es decir actividad antioxidante. (Fujisawa et al., 2002 ; Frei et al., 2003 ; Tsuda, 2000)<sup>31,32,33</sup>

Se podría afirmar que la administración del extracto acuoso de *S. americanum* M. por vía oral a dosis repetidas por 60 días de 400mg/kg/peso, no ha producido alteraciones o modificaciones que se puedan interpretar como daño.

El extracto acuoso de *S. americanum* M. ha demostrado ser antiinflamatorio y antioxidante y podría ser usado en procesos inflamatorios, en úlcera gástrica y por no producir reacciones adversas es una ventaja frente a otras alternativas de tratamiento. Así mismo evaluando costo beneficio el procesamiento de la planta tiene menor costo al compararse con la fabricación de medicamentos; por todo lo mencionado, se recomienda se realicen estudios para determinar el efecto de *S. americanum* M. en la concentración de gastrina y pepsina, en cáncer, determinación de la actividad antioxidante, evaluación de la producción de mucus y estudios clínicos en seres humanos.

## VI. CONCLUSIONES

1. El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora), contiene abundante cantidad de compuestos fenólicos.
2. El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) tiene efecto citoprotector y antisecretor gástrico, siendo mejor a dosis de 400mg/kg de peso.
3. El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) disminuye en 72% la congestión, edema y hemorragia similar al dado por omeprazol.
4. El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) disminuye la secreción gástrica en un 66%, aumenta el pH en un 163%, y el omeprazol disminuye la secreción gástrica en un 83.6% e incrementa el pH en un 201.5%, en ligadura de píloro en ratas.
5. El extracto acuoso de *Solanum americanum* Mill (hierba mora) es seguro al no presentar efectos adversos.

## VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés R, Milián P. Fisiopatología y Tratamiento médico de la úlcera duodenal. Zaragoza: Mediceuro; 2003. p. 1-2.
2. Cotran S. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ta edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 851 – 867.
3. Hoogerwerf W, Pasricha P. Agents used for the control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux diseases. In: Hardman J, Limbrid L, Goodman C, Gilman B, editors. Goodman and Gilman's: The pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1005-1019.
4. Wolfe M, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal disease and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology. 2000; 118: S9-S31.
5. Martelli A, Mattioli F, Mereto E, Brambilla C, Sini D, Bergamaschi R, et al. Evaluation of omeprazole genotoxicity in a battery of in vitro and in vivo assays. Toxicology. 1998; 30: 19-41.
6. Fuentes V. Especies vegetales en Cuba empleadas en la Preparación de Medicamentos Homeopáticos. Rev. Cubana Plant Med. 1996; 3: 3-8.
7. Frohne D, Hans J. A Colour Atlas of Poisonous Plants: A Handbook for Pharmacists, Doctors, Toxicologists, and Biologists, New York: Sheridan House. 1984.
8. Iwalewa E, Adewunmi C, Omisore N, Adebajji O, Azike C, Adigun A et al. Pro- and antioxidant effects and cytoprotective potentials of nine edible vegetables in southwest Nigeria. J Med Food. 2005; 4: 539-544.
9. Zakaria Z, Gopalan H, Zainal H, Mohd N, Morsid N, Aris A. et al. Antinociceptive. Antiinflamatoria, y antipirética effects of *Solanum nigrum* chloroform extract in animal models. Japan Soc. Pharmaceutical. 2006; 126: 1171-1178.

10. Jainu M, Devi C, Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. J Ethnopharmacology. 2006; 104: 156-163.
11. Soukup J. Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora peruana y Catálogo de los Géneros. Lima: Editorial Salesiana; 1970. p. 381.
12. Chang A. Plantas Medicinales de Ica. Revista Científica de Laboratorio de Productos Naturales. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de San Luis Gonzaga de Ica. 2006; 3: 18.
13. Saijo R, Murakami K, Nohara T, Tomimatsu T, Sato A, Matsuoka K. Studies on the constituents of Solanum plants. J Ethnopharmacology. 1982; 102: 300-305.
14. Son Y, Kim J, Lim J, Chung Y, Chung G, Lee J. Ripe fruits of *Solanum nigrum* inhibit cell growth and induce apoptosis in MCF-7 cell. Food and Chemical Toxicology. 2003; 41: 1421-1428.
15. Cristoni A, Magistretti M. Antiulcer and healing activity of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. Farmacol. 1987; 42: 29-43.
16. Aguwa C, Nwako S. Preliminary studies on the root extracts of *Nauclea latifolia* smith, for antiulcer properties. Nigerian J Pharmaceutical Science. 1998; 4: 16-23.
17. Esplugues J, Flórez J. Farmacología de Flores. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 757-776.
18. Brunton L, Lazo J, Parker K. Fármacos para el control de la acidez gástrica y tratamiento de úlceras pépticas. Goodman LS. Gilman A, Hardman J. Bases farmacológicas de la terapéutica. 11ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 663-674.
19. Sachs G, Shin J, Brining C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 1995; 35: 227-305.
20. Fellenius I, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjostrand S. et al. Nature. 1981; 290: 159-161.

21. Adelstein G, Yen Ch, Haak R. Substituted 2- [(2-benzimidazolylsulfinyl) methyl] anilines as potential inhibitors of  $H^+/K^+$  ATPase. Med Chem. 1988; 31: 1215-1220.
22. Mardh S, Song Y, Wallmark B. Effects of some antisecretory drugs on acid production, intracellular free  $Ca^{2+}$  and cyclic AMP production in isolated pig parietal cells. Scan J Gastroenterology. 1988; 23:977-982.
23. Schubert M, Shamburek R. Control of acid secretion. Gastroenterol Clin North Am. 1990; 19: 1-25.
24. Kokate C, Purohit C, Gokhale S. Phytochemical test. Pharmacognosy. 1996; 510-512.
25. Bhattacharya S, Banerjee D, Bauri AK, Chattopadhyay, Bandyopadhyay SK. Healing property of the *Piper betel* phenol, allylpyrocatechol against indomethacin-induced stomach ulceration and mecanismo of action. World J Gastroenterology. 2007; 3705 – 3713.
26. Ibrahim A, Abdulgader A, Jaber S, Mohammed O, Syed R. Aqueous suspension of anise *Pimpinella anisum* protects rats against chemically induced gastric ulcers. World J Gastroenterology. 2007; 7: 1112- 1118.
27. Organisation for Economic Co-operation and Development. Guidelines for the Testing of Chemicals. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. 1995, N° 47 [serie en Internet]. [citado 15 May 2008]. Disponible en: <http://www.oecd.org>
28. Mosberg A, Hayes W. Subchronic Toxicity Testing. In: Wallace Hayes A, editor. Principles and methods of toxicology. 2ed. New York: Raven Press; 2000. p. 221-37.
29. Pardo A. Ética de la experimentación animal. Directrices legales y éticas contemporáneas. Bioét. 2005; 393-417.
30. Zheng W, Wang S. Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. J Agriculture and Food Chem. 2001; 49: 5165-5170.



31. Fujisawa S, Atsumi T, Kadoma Y, Sakagami H. Antioxidant and prooxidant action of eugenol-related compounds and their cytotoxicity. *Toxicology*. 2002; 177: 39-54.
32. Frei B, Higdon J. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutritional*. 2003; 133: 3275-3284.
33. Tsuda T. The role of anthocyanins as an antioxidant under oxidative stress in rats. *Biofactors*. 2000; 13: 133-139.
34. Szabo S, Trier J, Brown A, Schonoor J, Homan H, Bradford J. A quantitative method for assessing the extent of experimental gastric erosions and ulcers. *Journal Pharmacol Methods*. 1985; 13: 59-66.
35. Morise Z, Komatsu S, Fuseler J, Granger D, Perry M, Issekutz A et al. *Journal of Physiology*. 1998; 274: 246-252.
36. Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterology*. 1969; 4: 265-267.
37. Wallace J. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000; 14: 147-159.
38. Whittle B. Gastrointestinal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacology*. 2003; 17: 301-313.
39. Shay H, Komarov S, Fels S, Meranza D, Gruenstein M, Siplet H. A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology*. 1945; 5: 43-61.
40. Goel R, Bhattacharya S. Gastroduodenal mucosal defense and mucosal protective agents. *Indian J Experimental Biology*. 1991; 29: 701-714.
41. Baggio C, Freitas C, Rieck L, Margues M. Gastroprotective effects of a crude extract of *Baccharis illinita* in rats. *Pharmacological Research*. 2003; 47: 93-98.

## **VIII. ANEXOS**

**Tabla IX.- Resultado de los Grupos (I, II, III, IV, V)**

**Efecto Citoprotector**

Indicador	Grupos (Tratamiento)	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Congestión	Control	6	0	0	0	0	0	0
	Indometacina	6	3	0	3	3	3	3
	I + extracto 200mg/kg	6	2	0	2	2	2	2
	I + extracto 400mg/kg	6	0.8333	0.4082	0.4049	1.2618	0	1
	I + omeprazol 10mg/kg	6	1	0	1	1	1	1
Edema	Control	6	0	0	0	0	0	0
	Indometacina	6	3	0	3	3	3	3
	I + extracto 200mg/kg	6	2	0	2	2	2	2
	I + extracto 400mg/kg	6	0.8333	0.4082	0.4049	1.2618	0	1
	I + omeprazol 10mg/kg	6	0	0	0	0	0	0
Hemorragia	Control	6	0	0	0	0	0	0
	Indometacina	6	3	0	3	3	3	3
	I + extracto 200mg/kg	6	2	0	2	2	2	2
	I + extracto 400mg/kg	6	0.8333	0.4082	0.4049	1.2618	0	1
	I + omeprazol 10mg/kg	6	1	0	1	1	1	1

**Tabla X.- Resultado de Comparaciones Múltiples entre los Grupos (I, II, III, IV, V)**

**Efecto Citoprotector**

Dependent Variable	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Congestión	Grupo I: Control	Indometacina	-3	0.1054	1.4385E-20	-3.2171	-2.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + extracto 200mg/kg	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 400mg/kg	-0.8333	0.1054	2.9148E-08	-1.0504	-0.6162
	Grupo II: Indometacina	Control	3	0.1054	1.4385E-20	2.7829	3.2171
		I + omeprazol 10mg/kg	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		I + extracto 200mg/kg	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		I + extracto 400mg/kg	2.1667	0.1054	3.5441E-17	1.9496	2.3838

Congestión	Grupo V: I+omeprazol 10mg/kg	Control	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		Indometacina	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 200mg/kg	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + extracto 400mg/kg	0.1667	0.1054	0.12641676	-0.0504	0.3838
	Grupo III: I + extracto 200mg/kg	Control	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		Indometacina	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		I + extracto 400mg/kg	1.1667	0.1054	3.9818E-11	0.9496	1.3838
	Grupo IV: I + extracto 400mg/kg	I	0.8333	0.1054	2.9148E-08	0.6162	1.0504
		Indometacina	-2.1667	0.1054	3.5441E-17	-2.3838	-1.9496
		I + omeprazol 10mg/kg	-0.1667	0.1054	0.12641676	-0.3838	0.0504
		I + extracto 200mg/kg	-1.1667	0.1054	3.9818E-11	-1.3838	-0.9496
Edema	Grupo I: Control	Indometacina	-3	0.1054	1.4385E-20	-3.2171	-2.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	0	0.1054	1	-0.2171	0.2171
		I + extracto 200mg/kg	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 400mg/kg	-0.8333	0.1054	2.9148E-08	-1.0504	-0.6162
	Grupo II: Indometacina	Control	3	0.1054	1.4385E-20	2.7829	3.2171
		I + omeprazol 10mg/kg	3	0.1054	1.4385E-20	2.7829	3.2171
		I + extracto 200mg/kg	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		I + extracto 400mg/kg	2.1667	0.1054	3.5441E-17	1.9496	2.3838
	Grupo V: I+omeprazol 10mg/kg	Control	0	0.1054	1	-0.2171	0.2171
		Indometacina	-3	0.1054	1.4385E-20	-3.2171	-2.7829
		I + extracto 200mg/kg	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 400mg/kg	-0.8333	0.1054	2.9148E-08	-1.0504	-0.6162
	Grupo III: I + extracto 200mg/kg	Control	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		Indometacina	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		I + extracto 400mg/kg	1.1667	0.1054	3.9818E-11	0.9496	1.3838
	Grupo IV: I + extracto 400mg/kg	Control	0.8333	0.1054	2.9148E-08	0.6162	1.0504
		Indometacina	-2.1667	0.1054	3.5441E-17	-2.3838	-1.9496
		I + omeprazol 10mg/kg	0.8333	0.1054	2.9148E-08	0.6162	1.0504
		I + extracto 200mg/kg	-1.1667	0.1054	3.9818E-11	-1.3838	-0.9496
Hemorragia	Grupo I: Control	Indometacina	-3	0.1054	1.4385E-20	-3.2171	-2.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + extracto 200mg/kg	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 400mg/kg	-0.8333	0.1054	2.9148E-08	-1.0504	-0.6162

Hemorragia	Grupo II: Indometacina	Control	3	0.1054	1.4385E-20	2.7829	3.2171
		I + omeprazol 10mg/kg	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		I + extracto 200mg/kg	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		I + extracto 400mg/kg	2.1667	0.1054	3.5441E-17	1.9496	2.3838
	Grupo V: + omeprazol 10mg/kg	Control	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		Indometacina	-2	0.1054	2.3339E-16	-2.2171	-1.7829
		I + extracto 200mg/kg	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + extracto 400mg/kg	0.1667	0.1054	0.12641676	-0.0504	0.3838
	Grupo III: I + extracto 200mg/kg	Control	2	0.1054	2.3339E-16	1.7829	2.2171
		Indometacina	-1	0.1054	9.1837E-10	-1.2171	-0.7829
		I + omeprazol 10mg/kg	1	0.1054	9.1837E-10	0.7829	1.2171
		I + extracto 400mg/kg	1.1667	0.1054	3.9818E-11	0.9496	1.3838
	Grupo IV: I + extracto 400mg/kg	Control	0.8333	0.1054	2.9148E-08	0.6162	1.0504
		Indometacina	-2.1667	0.1054	3.5441E-17	-2.3838	-1.9496
		I + omeprazol 10mg/kg	-0.1667	0.1054	0.12641676	-0.3838	0.0504
		I + extracto 200mg/kg	-1.1667	0.1054	3.9818E-11	-1.3838	-0.9496

\* The mean difference is significant at the .05 level.

**Tabla XI.- Resultados del Grupo V**

**Ligadura de Píloro**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Volumen	6	4.80	5.20	5.0000	.12649
PH	6	1.30	1.45	1.3417	.06646
MEq	6	6.24	7.25	6.7083	.37075
Valid N (listwise)	6				

**Tabla XII.- Resultados del Grupo VI**

**Ligadura de Píloro + Extracto de frutos de *S. Americanum* M. (200mg/kg)**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Volumen	6	3.40	3.45	3.4083	.02041
PH	6	2.30	2.50	2.3833	.07528
MEq	6	7.82	8.50	8.1233	.26576
Valid N (listwise)	6				

**Tabla XIII.- Resultados del Grupo VII**

**Ligadura de Píloro + Extracto de frutos de *S. Americanum* M. (400mg/kg)**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Volumen	6	1.60	1.80	1.7000	.10954
PH	6	3.33	3.80	3.5383	.16738
MEq	6	5.44	6.84	6.0183	.54135
Valid N (listwise)	6				

### Tabla XIV.- Resultados del Grupo VIII

#### Ligadura de Píloro + Omeprazol (10mg/kg)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Volumen	6	.60	1.00	.8167	.13292
PH	6	3.90	4.20	4.0433	.12987
mEq	6	2.34	4.10	3.3067	.56920
Valid N (listwise)	6				

### Tabla XV.- Resultados del Grupo X (Control)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Hemoglobina	6	13.50	16.46	14.9500	1.07076
Hematocrito	6	38	44	41.33	2.338
Volumen					
Corpuscular	6	46.10	54.50	50.9167	3.17768
Medio					
GOT	6	9.20	12.79	10.9350	1.44398
GPT	6	13.43	16.38	14.2900	1.06215
Fosfatasa					
Alcalina	6	179.11	185.24	180.9717	2.59324
Colesterol					
Total	6	66.63	81.03	75.0817	6.42618
Proteínas					
Totales	6	3.93	4.39	4.1450	.16306
Albúminas	6	2.80	3.21	3.0233	.14038
Globulinas	6	.95	1.36	1.2217	.14331
Glucosa	6	75.41	80.41	77.3100	2.13029
Úrea	6	46.13	53.36	50.3400	2.86997
Valid N (listwise)	6				

**Tabla XVI.- Resultados del Grupo XI**  
**Extracto acuoso de frutos de *S. Americanum* M. (200mg/kg)**

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Hemoglobina	5	14.10	16.94	15.1800	1.25443
Hematocrito	5	39	43	40.60	1.517
Volumen					
Corpuscular	5	50.90	54.80	52.5800	1.55467
Medio					
GOT	5	9.62	11.81	10.5060	.87612
GPT	5	13.00	14.62	13.9840	.61861
Fosfatasa					
Alcalina	5	176.37	183.21	179.3720	2.54792
Colesterol					
Total	5	73.88	81.83	76.4800	3.10710
Proteínas					
Totales	5	3.84	4.43	4.1300	.20976
Albúminas	5	2.73	3.30	2.9280	.24974
Globulinas	5	1.05	1.43	1.2820	.14653
Glucosa	5	77.12	81.11	79.2220	1.76103
Úrea	5	47.81	54.81	50.4820	2.75152
Valid N (listwise)	5				

**Tabla XVII.- Resultados del Grupo XII**  
**Extracto acuoso de frutos de *S. Americanum* M. (400mg/kg)**

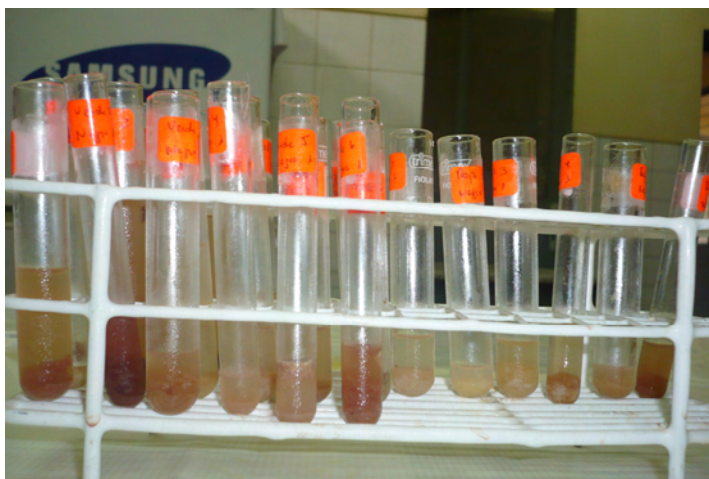
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Hemoglobina	6	13.30	15.81	14.9983	.94375
Hematocrito	6	40	43	41.50	1.049
Volumen					
Corpuscular	6	48.90	54.80	52.3667	2.76237
Medio					
GOT	6	10.45	12.30	11.2383	.72634
GPT	6	13.64	15.74	14.5467	.78441
Fosfatasa					
Alcalina	6	179.21	182.29	180.7967	1.22516
Colesterol					
Total	6	68.38	81.87	73.4267	4.85583
Proteínas					
Totales	6	3.83	4.33	4.0783	.19125
Albúminas	6	2.48	3.27	2.9717	.28442
Globulinas	6	.94	1.60	1.2333	.24655
Glucosa	6	71.49	81.56	77.5833	3.51890
Úrea	6	49.42	53.57	51.7850	1.65825
Valid N (listwise)	6				



**Tabla XVIII.- Resultado de Comparaciones Múltiples entre los Grupos**

Dependent Variable	(I) Grupo Tratamiento	(J) Grupo Tratamiento	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Hemoglobina	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-0.2300	0.6570	0.9408	-2.0266	1.5666
		Extracto 400mg/kg	-0.0483	0.6264	0.9970	-1.7613	1.6646
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.2300	0.6570	0.9408	-1.5666	2.0266
		Extracto 400mg/kg	0.1817	0.6570	0.9626	-1.6149	1.9782
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.0483	0.6264	0.9970	-1.6646	1.7613
		Extracto 200mg/kg	-0.1817	0.6570	0.9626	-1.9782	1.6149
Hematocrito	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	0.7333	1.0492	0.7866	-2.1358	3.6025
		Extracto 400mg/kg	-0.1667	1.0004	0.9862	-2.9023	2.5690
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.7333	1.0492	0.7866	-3.6025	2.1358
		Extracto 400mg/kg	-0.9000	1.0492	0.6987	-3.7692	1.9692
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.1667	1.0004	0.9862	-2.5690	2.9023
		Extracto 200mg/kg	0.9000	1.0492	0.6987	-1.9692	3.7692
Volumen Corpuscular Medio	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-1.6633	1.6046	0.5959	-6.0512	2.7246
		Extracto 400mg/kg	-1.4500	1.5299	0.6471	-5.6337	2.7337
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	1.6633	1.6046	0.5959	-2.7246	6.0512
		Extracto 400mg/kg	0.2133	1.6046	0.9912	-4.1746	4.6012
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	1.4500	1.5299	0.6471	-2.7337	5.6337
		Extracto 200mg/kg	-0.2133	1.6046	0.9912	-4.6012	4.1746
GOT	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	0.4290	0.6500	0.8070	-1.3486	2.2066
		Extracto 400mg/kg	-0.3033	0.6198	0.8880	-1.9982	1.3915
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.4290	0.6500	0.8070	-2.2066	1.3486
		Extracto 400mg/kg	-0.7323	0.6500	0.5447	-2.5099	1.0452
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.3033	0.6198	0.8880	-1.3915	1.9982
		Extracto 200mg/kg	0.7323	0.6500	0.5447	-1.0452	2.5099
GPT	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	0.3060	0.5181	0.8417	-1.1107	1.7227
		Extracto 400mg/kg	-0.2567	0.4940	0.8748	-1.6074	1.0941
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.3060	0.5181	0.8417	-1.7227	1.1107
		Extracto 400mg/kg	-0.5627	0.5181	0.5677	-1.9794	0.8540
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.2567	0.4940	0.8748	-1.0941	1.6074
		Extracto 200mg/kg	0.5627	0.5181	0.5677	-0.8540	1.9794
Fosfatasa Alcalina	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	1.5997	1.3256	0.5002	-2.0254	5.2247
		Extracto 400mg/kg	0.1750	1.2639	0.9905	-3.2813	3.6313
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-1.5997	1.3256	0.5002	-5.2247	2.0254
		Extracto 400mg/kg	-1.4247	1.3256	0.5741	-5.0497	2.2004
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.1750	1.2639	0.9905	-3.6313	3.2813
		Extracto 200mg/kg	1.4247	1.3256	0.5741	-2.2004	5.0497

Dependent Variable	(I) Grupo	(J) Grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Colesterol Total	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-1.3983	3.0833	0.9029	-9.8299	7.0332
		Extracto 400mg/kg	1.6550	2.9398	0.8550	-6.3841	9.6941
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	1.3983	3.0833	0.9029	-7.0332	9.8299
		Extracto 400mg/kg	3.0533	3.0833	0.6226	-5.3782	11.4849
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-1.6550	2.9398	0.8550	-9.6941	6.3841
		Extracto 200mg/kg	-3.0533	3.0833	0.6226	-11.4849	5.3782
Proteínas Totales	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	0.0150	0.1135	0.9913	-0.2954	0.3254
		Extracto 400mg/kg	0.0667	0.1082	0.8292	-0.2293	0.3626
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.0150	0.1135	0.9913	-0.3254	0.2954
		Extracto 400mg/kg	0.0517	0.1135	0.9023	-0.2587	0.3620
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.0667	0.1082	0.8292	-0.3626	0.2293
		Extracto 200mg/kg	-0.0517	0.1135	0.9023	-0.3620	0.2587
Albúminas	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	0.0953	0.1404	0.7970	-0.2886	0.4792
		Extracto 400mg/kg	0.0517	0.1339	0.9286	-0.3144	0.4177
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.0953	0.1404	0.7970	-0.4792	0.2886
		Extracto 400mg/kg	-0.0437	0.1404	0.9529	-0.4276	0.3402
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	-0.0517	0.1339	0.9286	-0.4177	0.3144
		Extracto 200mg/kg	0.0437	0.1404	0.9529	-0.3402	0.4276
Globulinas	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-0.0603	0.1136	0.8696	-0.3709	0.2502
		Extracto 400mg/kg	-0.0117	0.1083	0.9942	-0.3078	0.2845
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.0603	0.1136	0.8696	-0.2502	0.3709
		Extracto 400mg/kg	0.0487	0.1136	0.9128	-0.2619	0.3592
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.0117	0.1083	0.9942	-0.2845	0.3078
		Extracto 200mg/kg	-0.0487	0.1136	0.9128	-0.3592	0.2619
Glucosa	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-1.9120	1.5940	0.5042	-6.2708	2.4468
		Extracto 400mg/kg	-0.2733	1.5198	0.9840	-4.4293	3.8826
	Extracto 200mg/kg	Control SSF 2mL/kg	1.9120	1.5940	0.5042	-2.4468	6.2708
		Extracto 400mg/kg	1.6387	1.5940	0.6008	-2.7201	5.9974
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	0.2733	1.5198	0.9840	-3.8826	4.4293
		Extracto 200mg/kg	-1.6387	1.5940	0.6008	-5.9974	2.7201
Úrea	Control SSF 2mL/kg	Extracto 200mg/kg	-0.1420	1.4939	0.9955	-4.2273	3.9433
		Extracto 400mg/kg	-1.4450	1.4244	0.6086	-5.3401	2.4501
	Extracto 200mg/kg	X	0.1420	1.4939	0.9955	-3.9433	4.2273
		Extracto 400mg/kg	-1.3030	1.4939	0.6905	-5.3883	2.7823
	Extracto 400mg/kg	Control SSF 2mL/kg	1.4450	1.4244	0.6086	-2.4501	5.3401
		Extracto 200mg/kg	1.3030	1.4939	0.6905	-2.7823	5.3883



**Fig 20: Marcha Fitoquímica del Extracto Acuoso de *Solanum americanum* Mill**

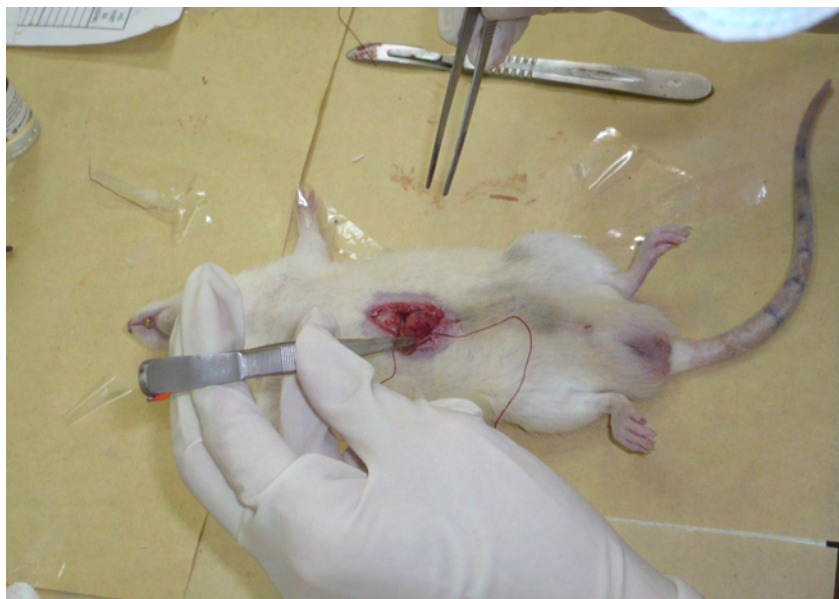


**Fig 21: Administración del Extracto Acuoso de *Solanum americanum* Mill**

## **MÉTODO: LIGADURA DE PÍLORO**



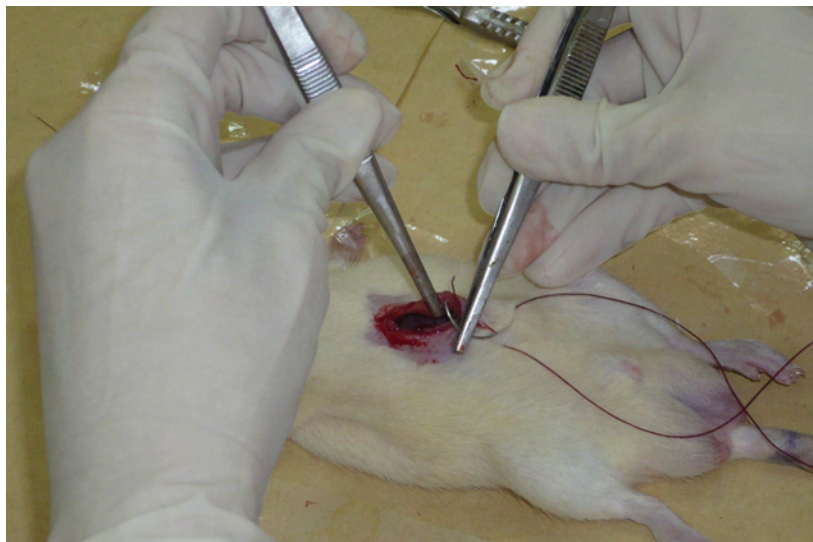
**Fig 22: Corte abdominal**



**Fig 23: Ligadura de Píloro**



**Fig 24: Ligadura de Píloro**



**Fig 25: Cierre de la cavidad abdominal**





**Fig 26: Extracción del estómago de rata**



**Fig 27: Mucosa con hemorragia después de la administración de indometacina 30mg/kg**